

**AUTÓNOMA UNIVERSITY OF MADRID**



**Faculty of Medicine**

**Department of Psychiatry**

Relationship between  
suicidal behaviour in major  
depressive disorder and  
lipid genetic markers

**DOCTORAL THESIS**

**2018**

**JAVIER FERNÁNDEZ AURRECOECHEA**

**Director: Enrique Baca García**

**Co-Director: Concepción Vaquero Lorenzo**

*A los pacientes y a mis padres, porque con ellos empezó todo*

## AGRADECIMIENTOS

A Ana, porque eres la estrella más brillante de mi cielo y la mejor compañera aun en las noches más cerradas.

A Jorge y Aitana, porque sois el viento que me impulsa a andar y porque mirar vuestros ojos es mi verdadera felicidad.

A mi madre, por enseñarme – y brindarme- el amor incondicional, darme seguridad y confianza, y forjarme el carácter luchador.

A mi padre, por tu ejemplo. Nunca había dicho más con menos pero no hay mejor resumen. Eres un ejemplo de vida y he tenido la suerte de ser tu hijo.

A mi hermana, porque tu paciencia y tu amor fraternal me abrieron el camino a la relación con los demás. Y a Víctor por ser desde el principio otro hermano más.

Al resto de la familia, Pérez-Villena incluidos, porque, si la familia es una sociedad en miniatura, en la mía he encontrado respeto, apoyo y amor al prójimo.

A Enrique Baca, director de tesis, jefe de Departamento, mente preclara y privilegiada, por confiar en mí y por ser brújula mía y de tantos otros. Todos los jefes ostentan un gran puesto pero no todos los jefes son grandes como tú.

A Concepción Vaquero, directora de tesis, por tus ánimos infatigables, tu rigor y tus bromas distendidas.

A Pablo Fernández, director oficioso de tesis, por tu capacidad docente y por el esprint final estadístico *sine qua non*.

A los pacientes y sus familias, porque ningún avance de la Ciencia ha sido ni será posible, por desgracia sin su padecimiento, y, por gracia, sin su ayuda desinteresada. En especial, a los aquejados de una enfermedad mental y que se ven malogrados por ella. Y, en concreto, a los que han colaborado de forma altruista para que este estudio pueda llevarse a cabo.

A todos los residentes, fundamento y esencia de la Sanidad Pública Española. Tanto los que formaron parte de mi familia en el Hospital Clínico durante cuatro años como los que he encontrado después de adjunto y que sólo me han hecho mejorar. Gracias por hacer más fácil la comprensión de lo inefable, por vuestras enseñanzas y por las experiencias compartidas. Rafa, tu compromiso con el paciente es ejemplar. José Carlos, tu ética y tu trabajo abnegado son admirables. Yiro, con tu afán de superación constante. Alberto, Karlangas, Rosa, Manu y Bea, coerres y amigos. Laura Reyes, psicopatóloga de las que ya no quedan. María Machín, mente psicoterapéutica ágil, un placer genuino el Máster compartido. Víctor, desertor con causa, lo harás bien allá donde vayas. Olga, afecto incondicional, encierras una auténtica genio dentro y me alegra seguir constatándolo en el cercano día a día. Bea, corazón tan puro. Lina, con tu asombrosa capacidad de aprendizaje y adaptación. Alba, Leti, Elsa, con vosotras me empecé a cuestionar supuestas verdades innegables. Silvia, tu entrega y tu idealismo magnánimo son oro en este mundo. Constanza, tienes la aptitud de alegrar el día al prójimo; que tu sonrisa siga siendo eterna. No os he nombrado a todos los que sois y habéis sido pero gracias, de corazón, porque profesionalmente jamás habría llegado a ser ni la cuarta parte sin vosotros.

A todos los compañeros de profesión, y psicólogos y trabajadores sociales, con los que he tenido el placer de compartir equipo y engrandecer nuestras experiencias. Desde la Fundación Jiménez Díaz, con Santi a la cabeza-gracias por hacer la vida más fácil-, hasta los CAID, Proyecto Hombre, Quintana y Pontonianos. Y, por supuesto, a todo el equipo del Hospital Rey Juan Carlos alias la Liada Mostoleña.

A todo el collage de profesionales que contribuyen a que nuestro acto médico sea la punta del iceberg pero sin cuyo trabajo no sería posible. Enfermería, Auxiliares, Celadores y Administrativos.

A Pepe Durán. Único en el mundo. Liberador de escotomas de esta ciencia que llamamos Psiquiatría. Debería ser una rotación obligada para todo residente.

Al colegio Decroly. Mantener amigos desde los 4 años no debe de ser casualidad. Volcarte con los demás como si fueran hermanos, saber estar, y arraigársete el sentimiento de colectividad y equipo, han sido cimientos fundamentales para mí. Ángel, admiro tu cultura y tu bonhomía. Albisu, paladín de la palabra escrita y experimentador nato. Juan, Rafa, Willy, Óscar, Carlos, Alcolea, unos de nuestros mejores hombres. Y al resto del quinteto de la muerte. Abel, noble, entregado, y poseedor de las más finas ironías. Andy, incondicional, constante espíritu de lucha y pundonor. Chus, vivo, inquieto, retorcidamente inteligente y gracioso. Javi Hurti, amigo mío del alma, somos antípodas en algunos aspectos y, también quizá en parte por eso, inseparables por siempre.

A los colegas y amigos de la Universidad Complutense, porque allí se sembró la simiente que hoy brota cualesquiera que sea su forma. En especial, a mis inseparables compañeros de fatigas: Álex Ballesteros y Álex Escribá, codescubridores del *gyrus rotatorius*, Pedro González de Lara, todo un caballero, “Pau” Jorge Cardona y Rodrigo Carmona, con quien compartiré siempre los caminos de la profesión y del ocio, y, por encima de eso, de la amistad.

Al grupo scout Alcores 404. Si encontré mi vocación en la Medicina como un servicio a la colectividad es en buena medida por enseñarme a estar siempre listo para servir, a dar sin medida, porque he prometido por mi honor ayudar al prójimo en toda circunstancia. No puedo nombraros a todos sin alargar esto más que la tesis misma pero siempre que os recuerdo y que recuerdo cualquier situación compartida no siento más que felicidad. Carlos y Mitxi, hermanos para siempre de Lobo Noble.

Aprovechando esta última mención escultista cerraré el capítulo de agradecimientos con una máxima de Sir Lord Baden Powell de Gilwell, fundador de los scouts, que, de presidir la conciencia de cada individuo por la colectividad, facilitaría que todos viviéramos de forma más armoniosa. Es algo que siempre intento llevar a cabo; este estudio es otra constatación de ese intento de mejorar el mundo por y para el individuo, por y para la humanidad. Y dice: “intentad dejar el mundo en mejores condiciones de lo que estaba cuando entrasteis en él.”

## ÍNDICE

---

1	RESUMEN .....	15
2	OVERALL THESIS ABSTRACT .....	17
3	INTRODUCCIÓN.....	19
3.1	Suicidio .....	19
3.2	Depresión .....	22
3.3	Endofenotipos y suicidio .....	23
3.4	Genética del suicidio .....	23
3.4.1	Polimorfismos.....	24
3.4.2	Otros estudios de asociación genética .....	26
3.4.3	Micro RNA .....	27
3.5	Lípidos, suicidio y depresión .....	28
3.5.1	Colesterol.....	30
3.5.2	Ácidos grasos poliinsaturados y apoE .....	33
3.5.3	Leptina y receptor de leptina .....	35
4	OBJETIVOS E HIPÓTESIS .....	37
4.1	OBJETIVOS.....	37
4.2	HIPÓTESIS .....	37
4.2.1	Existen polimorfismos lipídicos relacionados con la conducta suicida en pacientes con depresión.....	37
4.2.2	Metabolismo lipídico como endofenotipo de la conducta suicida .....	37
5	MATERIAL Y MÉTODOS .....	39
5.1	DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN .....	39
5.2	Muestra .....	39

## **Relación entre la conducta suicida del trastorno depresivo mayor con marcadores genéticos de lípidos**

5.2.1	Instrumentos y evaluación .....	40
5.2.1.1	Valoración de los pacientes depresivos con intentos de suicidio .....	40
5.2.1.2	Valoración del grupo control .....	41
5.2.1.3	Valoración del grupo depresivo control sin intentos de suicidio .....	41
5.2.2	Procesado de las muestras biológicas .....	41
5.3	Selección de polimorfismos .....	42
5.4	Determinación de polimorfismos .....	42
5.5	Análisis estadístico .....	44
5.6	FUNDAMENTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO.....	44
5.6.1	Ética en Estudios e Investigación sobre Conducta Suicida .....	44
5.6.2	Consentimiento Informado .....	44
5.6.3	Confidencialidad y manejo de los datos .....	45
6	RESULTADOS .....	46
6.1	Descripción de la muestra .....	46
6.2	H <sub>1</sub> : Existen polimorfismos lipídicos relacionados con la conducta suicida en pacientes con depresión.....	49
6.2.1	SNPs significativos en pacientes depresivos con intento de suicidio de ambos sexos	49
6.2.2	SNPs significativos en hombres depresivos con intento de suicidio .....	49
6.2.3	SNPs significativos en mujeres depresivas con intento de suicidio .....	51
6.3	Otros hallazgos.....	53
7	DISCUSIÓN .....	57
7.1	Contraste de hipótesis .....	57

7.1.1	Existen polimorfismos lipídicos relacionados con la conducta suicida en pacientes con depresión.....	57
7.1.2	LEPR .....	57
7.1.3	LEP .....	58
7.1.4	<i>DNAJC6</i> .....	59
7.1.5	<i>PPARGC1B</i> .....	59
7.1.6	SREBF-2.....	60
7.1.7	<i>ASTN1</i> y <i>miR-488</i> .....	61
7.1.8	microRNA-370 .....	61
7.1.9	Otros hallazgos .....	62
7.1.10	Metabolismo lipídico como endofenotipo de la conducta suicida .....	65
7.2	<b>Hallazgos concordantes con el conocimiento científico .....</b>	<b>66</b>
7.3	<b>Hallazgos discordantes con el conocimiento científico hasta la fecha .....</b>	<b>67</b>
7.4	<b>Hallazgos novedosos.....</b>	<b>67</b>
7.5	<b>Relevancia .....</b>	<b>68</b>
7.6	<b>Limitaciones.....</b>	<b>68</b>
7.6.1	Métodos .....	68
7.6.1.1	Sesgos .....	68
7.6.1.2	Análisis .....	69
7.7	<b>Futuros estudios y nuevas hipótesis.....</b>	<b>69</b>
8	CONCLUSIONES.....	71
9	MATERIAL COMPLEMENTARIO .....	73
10	TABLAS.....	85
11	FIGURAS .....	87

**Relación entre la conducta suicida del trastorno depresivo mayor con marcadores genéticos de lípidos**

12 BIBLIOGRAFIA ..... 89



## 1 RESUMEN

**INTRODUCCIÓN.** El suicidio es uno de los problemas de salud pública más importantes a nivel mundial ya que supone entorno al millón de fallecimientos anuales, con una tasa estimada de 11,6 por 100.000 habitantes. Sus causas son multifactoriales y hay diversos modelos que han intentado explicarlo de forma holística. Lo que está ampliamente demostrado es que tras la gran mayoría de los suicidios se encuentra una enfermedad mental. Dentro de éstas, la depresión es ampliamente prevalente. Por otra parte, los estudios familiares conducidos en pacientes apuntan a que existe cierta agregación genética en el suicidio; y se ha llegado a identificar que existen ciertos polimorfismos genéticos implicados en un mayor riesgo suicida. Por último, otra de las rutas del estudio sobre la conducta suicida ha sido el metabolismo lipídico desde que se publicara en los años 70 una posible relación entre niveles bajos de colesterol y suicidio. No obstante, los datos obtenidos hasta la fecha son dispares. Por todo ello, el presente estudio quiere plantear si existe una alteración genética común en el metabolismo lipídico que pueda suponer un riesgo para llevar a cabo actos suicidas en pacientes aquejados de trastornos depresivos.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Se ha realizado un estudio de casos y controles analizando variantes polimórficas y haplotipos relacionados con el metabolismo lipídico en pacientes depresivos con un intento de suicidio. La muestra estuvo compuesta por un total de 791 sujetos de nacionalidad española. 414 controles sanos y 377 pacientes depresivos, de los cuales 245 habían realizado un intento de suicidio y 132 no, que sirvieron asimismo como grupo depresivo control.

**RESULTADOS.** Se realizó un análisis logístico multinomial ajustado para edad, sexo, diagnóstico de ansiedad y de consumo de sustancias y se encontraron un total de 10 polimorfismos (SNPs) estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ) relacionados con la conducta suicida de los pacientes depresivos: rs10493377, rs1076063, rs1137101, rs12041859, rs1805134, rs2167270, rs2269657, rs3806318, rs7799039 y el rs9324026. Se trata de polimorfismos de los siguientes genes: *LEP*, *LEPR*, *ASTN1*, *DNAJC6*, *PPARGC1B*, *SREBF2* y de los *miRNA-370* y *488*.

**CONCLUSIONES.** Los SNPs rs10493377, rs1805134, rs3806318, rs2167270 y rs1137101 se asociaron con un incremento del riesgo de conducta suicida en pacientes con trastorno depresivo mayor. Los SNPs rs10493377, rs12041859, rs7799039, rs9324026 y rs1076063, con protección frente a la conducta suicida. Se necesitan estudios, a poder ser prospectivos, que repliquen estos datos, por un lado, y ahonden en la posible implicación de los genes situados en el locus 1p31.3 y de la leptina sobre la conducta suicida, por otro.

## **Relación entre la conducta suicida del trastorno depresivo mayor con marcadores genéticos de lípidos**

## 2 OVERALL THESIS ABSTRACT

**BACKGROUND.** Suicide is one of the most important public health problems worldwide, causing around one million of deaths per year, with an estimated rate of 11.6 per 100,000 inhabitants. It is a multifactorial issue and there are several models that have tried to explain it. What is thoroughly demonstrated is the presence of a mental disorder behind the great majority of suicides. Within these, depression is widely prevalent. On the other hand, family studies indicate that there is some genetic aggregation in suicide; and it has been found that there are certain genetic polymorphisms involved in an increased risk of suicide. Finally, another branch of the study on suicidal behavior has been the lipidic metabolism, since a possible relationship between low cholesterol levels and suicide was published in the 1970s. However, the data obtained to date are not consistent. The aim of the present study is to consider whether there is a common genetic alteration in the lipidic metabolism that could be a risk to carry out suicidal acts in patients suffering from depressive disorders.

**METHODS.** A retrospective case-control study was conducted in order to analyze polymorphic variants and haplotypes related to lipidic metabolism in depressive patients with an attempted suicide. The sample consisted of a total of 791 subjects of Spanish nationality. 414 healthy controls and 377 depressive patients, of whom 245 had made a suicide attempt and 132 had not, who also served as a depressive control group.

**RESULTS.** A multinomial logistic analysis adjusted for age, sex, diagnosis of anxiety and substance use was performed and a total of 10 statistically significant polymorphisms (SNPs) were found ( $p < 0.05$ ) related to the suicidal behavior of depressive patients: rs10493377, rs1076063, rs1137101, rs12041859, rs1805134, rs2167270, rs2269657, rs3806318, rs7799039 and rs9324026. These are polymorphisms (SNPs) of the following genes: *LEP*, *LEPR*, *ASTN1*, *DNAJC6*, *PPARGC1B*, *SREBF2* and *miRNAs-370 and 488*.

**CONCLUSIONS.** The SNPs rs10493377, rs1805134, rs3806318, rs2167270 and rs1137101 were associated with an increased risk of suicidal behavior in patients with major depressive disorder. The SNPs rs10493377, rs12041859, rs7799039, rs9324026 and rs1076063, with protection against suicidal behavior. More studies are needed, preferable prospective, in order to replicate these data, and to consider the possible implication of some genes placed in the locus 1p31.3 and leptin on suicidal behavior.

## **Relación entre la conducta suicida del trastorno depresivo mayor con marcadores genéticos de lípidos**

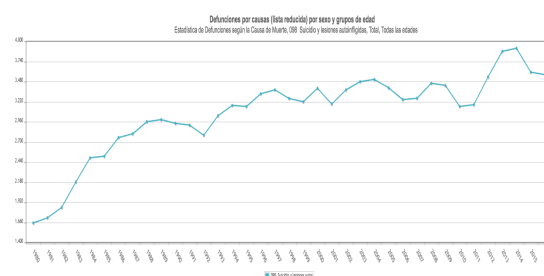
## 3 INTRODUCCIÓN

**INTRODUCCIÓN.** El suicidio es un acuciante problema de salud pública a escala mundial. En cifras, afecta a casi un millón de personas en el mundo al año (un suicidio cada cuarenta segundos) y cuatro mil personas en España. El suicidio es la tercera causa de mortalidad en todo el mundo en la franja etárea que va de los 15 a los 44 años. Son unas cifras alarmantemente altas y, además del impacto humano, familiar y social, supone un elevado coste económico. Por todo ello se han llevado a cabo multiplicidad de estudios para intentar alumbrar sus causas y, de este modo, poder prevenirlo o, cuanto menos, minimizar su impacto. La enfermedad mental está claramente ligada a la consumación de suicidios. Los trastornos depresivos, en concreto, pueden multiplicar ese riesgo hasta por 21, de ahí la importancia de poder reconocer qué factor (o suma de ellos, más bien) subyace al fenotipo del suicida. Dentro del modelo biopsicosocial de entendimiento de la enfermedad mental y de diátesis-estrés de la conducta suicida, los estudios genéticos han sido una pata sobre las que se ha apoyado la investigación entorno al suicidio. Hay ciertos polimorfismos, sobre todo relacionados con la serotonina y otros neurotransmisores, que parecen acarrear un mayor riesgo suicida para quien los porta. Respecto del metabolismo lipídico, hay estudios que lo asocian con la conducta suicida, principalmente los niveles bajos de colesterol.

### 3.1 Suicidio

En la mayoría de los países desarrollados el suicidio es una de las causas principales de muerte. En global, afecta a casi un millón de personas al año, se estima que cada 40 segundos fallece una persona en el mundo por suicidio, y representa casi el 2% del total de muertes (World Health Organization, 2014). La tasa mundial estimada es de 11,6 por cada 100.000 habitantes (Värnik, 2012). Las últimas cifras epidemiológicas españolas aportadas por el Instituto Nacional de Estadística corresponden al año 2016 (INE, 2016). En este informe el suicidio continua siendo la primera causa externa de muerte (entendiéndose por ello las muertes no naturales), con 3.569 fallecimientos durante 2016 (casi un 1% menos que en 2015, que fueron 3.602, cuando, a su vez, se disminuyeron en un 7,9% con respecto a 2014). Aun así, son casi 10 por día, y duplica en número a los fallecidos por accidentes de tráfico.

**Figura 1. Tasa de suicidio anual en España desde 1980 (INE).**

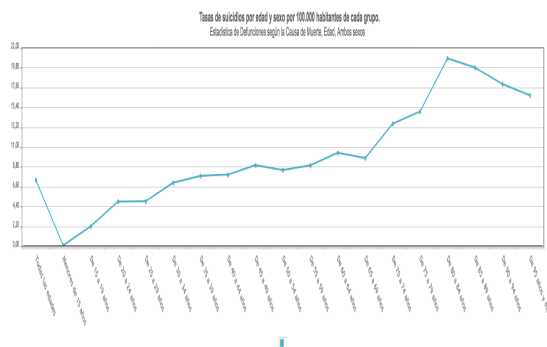


Hay ciertos factores sociodemográficos implicados en la conducta suicida, como el sexo y la edad. Respecto del sexo, los intentos de suicidio son el doble en mujeres que, en hombres, invirtiéndose esto al hablar del suicidio consumado para ser tres veces más frecuente en hombres que en mujeres (Rich y cols., 1988). Hay una excepción para esta última estadística: en China los suicidios consumados son algo superiores en mujeres (Phillips y cols., 2002). El suicidio en los varones españoles fue casi el triple que en las mujeres (74,5 vs 25,5%) con una tasa de incidencia bruta de 11,5/100.000 varones y 3,2/100.000 mujeres. Segregando por Comunidades Autónomas, las que presentaron mayores tasas por 100.000 habitantes fueron Asturias y Galicia (13,74 y 9,83, respectivamente). En el lado opuesto, Madrid y Melilla presentaron las tasas

## Relación entre la conducta suicida del trastorno depresivo mayor con marcadores genéticos de lípidos

más bajas (1,89 y 1,32). Por métodos, el más frecuente fue ahorcamiento, seguido de defenestración y envenenamiento.

**Figura 2. Tasa de suicidio por edad (INE).**



El suicidio consumado presenta actualmente una curva bimodal, siendo sus picos la población joven y la tercera edad. Y este es otro problema acuciante en los últimos lustros, ya que se han disparado las tasas de suicidio en la población joven, modificándose así sustancialmente el perfil tradicional de riesgo, que aumentaba proporcionalmente con la edad (Pitman y cols., 2012). Y ya se sitúa como la segunda causa de muerte en jóvenes (Turecki, 2014).

Los efectos perniciosos del suicidio se extienden mucho más allá del finado. Es un fenómeno terriblemente disruptor a nivel familiar, comunitario e incluso social. Sobre todo, emocional. Pero incluso también económicamente. Por poner un ejemplo cuantificado, el suicidio y las autolesiones supusieron para la economía canadiense en 2004 un total de 3.300 millones de dólares, representando esas últimas el 20% del costo (Ministry of Health Promotion, 2010). El impacto del suicidio en nuestra sociedad es tal que incluso en la quinta edición del manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales, DSM-V se consideró incluir como categoría nosológica independiente el comportamiento suicida (American Psychiatric Publishing, 2013; Oquendo y

cols., 2008).

Aparte del suicidio en sí, que es el acto de quitarse deliberadamente la vida a uno mismo, también puede hablarse del comportamiento suicida. El comportamiento suicida abarca un amplio espectro de acciones autodestructivas o autolesivas que pueden clasificarse en:

- Ideación suicida: pensamientos de acabar con la propia vida, incluyendo la planificación de un método ad hoc.
- Intento suicida o parasuicidio: cuando un individuo, voluntaria e intencionalmente, se daña a sí mismo pero sin que resulte en fallecimiento.
- Suicidio consumado: cuando el acto acaba con la vida del individuo.

(Antypa y cols., 2013; Pooley y cols., 2003; Serretti y cols., 2009; Thelma Beatriz y cols., 2014).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) cuantifica que los intentos suicidas son del orden de veinte veces superiores a los suicidios consumados (World Health Organization, 2012). Y la prevalencia-vida de los intentos suicidas se sitúa entre el 3 y el 5%, con cifras similares entre todas las poblaciones estudiadas (Weissman y cols., 1999; Kessler y cols., 1999). Mencionar también los intentos de suicidio en España, que suponen tasas entorno a los 50-90 por 100 000 habitantes/año. Por frecuencia, el método más recurrente es la intoxicación medicamentosa, seguido de flebotomía y defenestración. Por último, el European Study on the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMED), un estudio transversal realizado en seis países europeos mostró una prevalencia-vida del 4,4% para la ideación suicida y del 1,5% para los intentos de suicidio en España. La media europea para la ideación suicida fue del 7,8% y para los intentos, de 1,8%. (López

Ibor y cols, 2007).

Sin embargo, el suicidio es una muerte a menudo evitable a tenor de las estrategias terapéuticas disponibles para la suicidalidad así como para las condiciones psicopatológicas subyacentes de muchos de estos casos (Mann y cols., 2005). Uno de los meta-análisis más ambiciosos acerca del suicidio identifica que tras la mayoría del comportamiento suicida se encuentran pacientes con algún tipo de trastorno mental. Esto es más relevante aún si cabe entre los suicidios consumados. El 90% de ellos han padecido un trastorno mental (Arsenault-Lapierre y cols., 2004). En 1996, Beautrais y cols. plasmaron que entre los pacientes que habían realizado un intento de suicidio grave existían tasas muy altas de trastornos mentales. A saber, trastornos del humor, trastorno antisocial de personalidad, trastornos por uso de sustancias y psicosis no afectivas. (Beautrais y cols., 1996). El metanálisis de Harris y Barraclough de 1997 concluyó que entre los suicidios consumados se encuentran mayormente pacientes con trastorno depresivo mayor, esquizofrenia, trastorno por uso de sustancias y/o trastornos de personalidad (Harris y Barraclough, 1997).

El suicidio contemplado holísticamente (causas, métodos, factores predisponentes, psicopatología subyacente) es heterogéneo. Hay diversos modelos tanto teóricos como experimentales que han intentado explicarlo. Desde el primero de ellos postulado por Moscicki (Moscicki, 1994) por el momento han ayudado a establecer ciertos parámetros comunes. Partiendo de los rasgos de personalidad agresivos e impulsivos vinculados al suicidio en población joven (Beautrais, 2003; Dumais y cols., 2005; McGirr y cols., 2008) hasta las diferencias entre los métodos y psicopatología comórbida de los hombres respecto de las mujeres suicidas (Dalca y cols., 2013). En 2003 Mann propuso un modelo de diátesis-

estrés para el comportamiento suicida, basado en factores tanto genéticos como ambientales. (Mann, 2003). Respecto de estos últimos, se ha demostrado que los factores ambientales influyen de modo decisivo en la presencia de ideación suicida. Serían: infancia/adolescencia adversa, distrés laboral, estrés agudo y/o crónico, soporte social precario, pérdidas y/o separaciones, y dificultades familiares. (Mandelli y cols., 2013; Paykel, 1976). Según este modelo, los factores psicosociales o la fisiopatología dispararía la ideación suicida. Sin embargo, tiene que existir un genotipo con su correspondiente expresión fenotípica para que un individuo no pueda afrontar toda esta amalgama de factores y desemboque en el comportamiento suicida. Habría variantes genéticas específicas que ejercerían un efecto aditivo al intensificar el impacto de un estresante. Se han estudiado múltiples muestras de cerebros postmortem implicando sobre todo a los genes encargados de los sistemas de neurotransmisión serotoninérgica, noradrenérgica y dopaminérgica, demostrándose que diferentes variantes genéticas suponen diferente actividad en la neurotransmisión (Clayden, 2012). Por otra parte, y según la teoría del neurodesarrollo, los factores ambientales que se sufren en el periodo perinatal como pueden ser el estrés, la hipoxia, la diabetes gestacional, infecciones, etc, pueden alterar el correcto desarrollo del sistema nervioso central así como modificar la expresión de algunos genes implicados en la patogénesis de las enfermedades mentales (Schmitt y cols., 2014.) Por ejemplo, una alteración del BDNF podría alterar la plasticidad neuronal y, consiguientemente, reducir la capacidad adaptativa de un paciente ante diversos estresores y, eventualmente, conducir, entre otros, al comportamiento suicida. (Dwivedi y cols., 2003, 2010)

En resumen, una compilación de factores biopsicosociales que nos ayudan a

comprender una pequeña parte de la variabilidad fenotípica que encontramos en los suicidios que necesita de nuevas hipótesis que amplíen el conocimiento entorno al suicidio.

### 3.2 Depresión

La depresión es una enfermedad mental que, máxime en las últimas décadas, ha alcanzado una importancia capital. Su elevada prevalencia y el grave sufrimiento asociado que entraña, con gran morbilidad acompañante, provoca un notable deterioro en el funcionamiento psicosocial del paciente y su calidad de vida. (Kessler y cols., 1997; Cassano y Fava, 2002). La incidencia anual del trastorno depresivo mayor en España es del 4-5%. Su prevalencia-vida es mayor en mujeres que en hombres, en una proporción de casi el doble (16,5% vs 8,9%)(Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, 2011). La etiología de la depresión es multifactorial. En ella están implicados desde factores puramente genéticos, biológicos, hasta otros más de índole psicológica. A saber, vivencias personales traumáticas, ambiente familiar desestructurado o rasgos de personalidad. (Bruce, 2002; Kendler y cols., 1993)

De los factores genéticos, hay un sinnúmero de artículos que demuestran la heredabilidad de los trastornos afectivos. La gran mayoría ponen de relieve que cuando el caso índice padece un trastorno depresivo, hay un riesgo más elevado en sus parientes de padecer depresión unipolar exclusivamente, mientras que, si éste sufre de trastorno bipolar, los familiares tienen mayor riesgo tanto de trastorno bipolar como de depresión unipolar (McGuffin y cols., 2010). Aunque de media se habla de un riesgo tres veces mayor en familiares que en población general (Jones y cols., 2005), si se aplican criterios diagnósticos más estrictos y puros biológica y endógenamente hablando de la depresión,

la prevalencia-vida de los hijos de pacientes con depresión es hasta diez veces superior a la población general (Farmer y cols., 2000).

La heredabilidad del trastorno, basado en estudios de gemelos, se sitúa entre el 30 y el 40% (Kendler y cols., 1992). Sin embargo, uno de los estudios más conocidos sobre este tema, del Maudsley, eleva la cifra hasta el 70% (McGuffin y cols., 1996). De este estudio es remarcable que la población estudiada era enteramente hospitalaria: casos, por tanto, más graves y puramente depresivos; por lo que podría ser un dato más certero en cuanto al trastorno depresivo endógeno.

Una asociación firme y largamente documentada es la del trastorno depresivo mayor de inicio temprano y el suicidio, tanto en muestras clínicas como comunitarias (Zisook y cols., 2007; Thompson, 2008). El trastorno depresivo mayor de inicio temprano es un subtipo de trastorno depresivo más agresivo, crónico, con mayor comorbilidad y peor funcionamiento psicosocial (Petit y cols., 2008). Los individuos con una depresión de inicio previo a los 18 años tienen un riesgo tres veces mayor de realizar un intento suicida (Zisook y cols., 2007).

También se han estudiado si las diferencias psicopatológicas o incluso los subtipos de depresión (endógena frente a neurótica) implicaban diferentes tasas de comportamiento suicida. Si bien hay estudios que exponen la relación entre la melancolía y los intentos suicidas (Grunebaum y cols., 2004); más intentos pero no consumaciones en las depresiones neuróticas que en las endógenas (Thornicroft y Sartorius, 1993); relación entre la presencia de disforia severa y retardo psicomotor con intentos suicidas subsiguientes al episodio depresivo actual (Duggan y cols., 1991); en general, la gran mayoría de estudios, y prospectivos, en este sentido, no replican estos datos previamente encontrados (Brodaty y



cols., 1997; Lehmann y cols., 1988) y no puede hablarse aún de endofenotipos específicos.

Mención aparte merece la comorbilidad con el trastorno por uso de alcohol, ya que incrementa de modo exponencial el riesgo suicida en pacientes con trastorno depresivo mayor (Maser y cols., 2002). Las hipótesis causales son variadas pero las más aceptadas son la desinhibición conductual que supone la intoxicación aguda, la depleción monoaminérgica del consumo enólico a largo plazo y la coexistencia previa -y favorecedora para el consumo- de rasgos impulsivo-agresivos (Rich y cols., 1988; Mann y cols., 1999).

### 3.3 Endofenotipos y suicidio

Un endofenotipo comprende aquellas alteraciones bioquímicas, cognitivas, neuroanatómicas o neurofisiológicas, tanto de índole genética como ambiental, comunes a la fisiopatología de una enfermedad, cuya presencia se asocia a una mayor vulnerabilidad para la misma (Miranda y cols., 2003).

Gottesman y Gould estipularon cinco criterios consustanciales a los endofenotipos:

- Está asociado al trastorno en la población.
- Es heredable (un 20% o más).
- Es independiente del estado (se manifiesta tanto en los que tienen el trastorno activo como en los que no lo está)
- Tiene un carácter familiar (la enfermedad y el endofenotipo se cosegregan)
- Se encuentra en los familiares no afectados con más frecuencia que en la población general (Gottesman y Gould, 2003)

Los endofenotipos teorizados en el comportamiento suicida son: rasgos impulsivo-agresivos, disfunción neurocognitiva (viéndose alterados la atención, toma de decisiones, fluidez verbal y funcionamiento ejecutivo),

trastorno depresivo mayor de inicio temprano y respuesta aumentada del cortisol ante el estrés. Hay también otra serie de factores biológicos y clínicos asociados con el suicidio que pudieran entrar a formar parte como endofenotipos candidatos. A saber, trastorno límite de personalidad, alteración del sistema serotoninérgico, estructura y metabolismo cerebral, segundos mensajeros (Mann y cols., 2009).

Las alteraciones del metabolismo lipídico, a tenor de la evidencia y los estudios que se desgranarán más adelante, podrían tener cabida hipotéticamente como endofenotipo *per se*.

### 3.4 Genética del suicidio

La heredabilidad del suicidio se ha estimado entre el 30 al 50% independientemente de la herencia de enfermedad mental. Y para los intentos suicidas no mortales, del 17 al 45%, incluso ajustando para enfermedad mental (Brent y cols., 2008).

Los estudios genéticos son fundamentales para comprender si el riesgo suicida de un determinado sujeto está, al menos parcialmente, escrito en su ADN (ácido desoxirribonucleico).

Y, como en otros campos, se han realizado estudios genéticos en el suicidio que incluyen diseños de gemelos (Fu y cols., 2002), familiares (Kim y cols., 2005) y de adopción (Voracek, 2007).

Los estudios de gemelos señalan una mayor concordancia en suicidios consumados para gemelos monozigotos (13,2%) que dizigotos (0,7%) (Mann y cols., 2001). Hay estudios que llegan a apuntar incluso una diferencia mayor (18,5% para monozigotos frente al 0,7% para dizigotos) (Joiner, 2005). Pero lo que pone fuera de toda duda un meta-análisis realizado por Roy y Segal es que la concordancia para monozigotos es claramente superior y, por tanto, confirma el sólido nexo genético subyacente al suicidio (Roy y Segal, 2001). Como dato curioso, incluso se ha investigado el riesgo de materializar un

intento de suicidio de un gemelo una vez que el otro hubiera fallecido por causas naturales. Y ahí no se encontraron diferencias significativas (1,4% en monozigotos vs. 3,3% en dizigotos) (Brent y cols., 2008)

Los estudios familiares, por su parte, apuntan también a que existe cierta herencia genética en el suicidio como factor independiente, en tanto que hay familias con alta agregación de enfermedad afectiva y alta tasa de comportamientos suicidas, mientras que otras tienen una agregación semejante para esas mismas enfermedades mentales pero con prevalencia suicida prácticamente nula (Joiner, 2005). Este hallazgo se mantiene incluso controlando para psicopatología, lo que sugiere que la enfermedad mental subyacente no es factor suficiente para explicar la conducta suicida, y que ésta tiene que entenderse por la concurrencia de otros factores (Brent y cols., 1996; Kim y cols., 2005). Estos estudios ponen de relieve tasas más altas de comportamiento suicida en familiares de pacientes con intentos o materializaciones suicidas –de entre 2 a 4,8 veces superiores– frente a familiares de controles no suicidas (Roy, 1983; Gould y cols., 1996). Los estudios de adopción, abundando en la materia, evidencian que incluso los factores sociales por separado (al llevarse a cabo en pacientes adoptados) cuentan para el comportamiento suicida, pero que los familiares biológicos de un paciente adoptado suicidado tienen mayor riesgo suicida que los familiares de un adoptado sin historial suicida (Brent y cols., 2005). Las monoaminas, incluyendo serotonina, noradrenalina, dopamina, adrenalina e histamina, derivan de aminoácidos aromáticos como fenilalanina, tirosina y triptófano. Se encuentran a lo largo de todo el Sistema Nervioso Central (SNC) ejerciendo diversas funciones. Son básicas para una correcta expresión y respuesta emocional, cognitiva y motora.

La neurotransmisión monoaminérgica se ve alterada en diversas enfermedades mentales, siendo la depresión una de ellas. También son una pieza importante del comportamiento suicida. Tanto es así que los genes más estudiados y subrayados hasta la fecha como relevantes en relación al suicidio son los que codifican para proteínas del sistema serotoninérgico; sobre todo los implicados en la síntesis de serotonina y su transporte (Arantes-Gonçalves, 2008). Principalmente porque es el sistema encargado de forma más importante en la regulación del humor, la ansiedad, la agresividad y las emociones, aspectos todos que pudieran estar imbricados en el comportamiento suicida (Tovilla-Zarate y cols., 2014; Mandelli y cols., 2013; Dracheva y cols., 2008). Además hay que recordar, brevemente y desde un punto de vista más bioquímico, el hallazgo largamente replicado de que en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los depresivos con intentos suicidas o en el tronco del encéfalo de los suicidados hay valores anormalmente bajos de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA, que es el principal metabolito de la serotonina) (Roy y cols., 1986; Traskman y cols., 1981; Asberg y cols., 1976). Y esto no es así en los pacientes depresivos sin intentos o sin suicidio consumado (Mann, 2003).

### 3.4.1 Polimorfismos

Un polimorfismo es un cambio en la secuencia del ADN. Se sabe que los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs, del inglés, *single nucleotide polymorphisms*) en el ADN humano pueden alterar la función, cantidad o estructura de las proteínas u otras moléculas siendo responsables – al menos parcialmente – del riesgo de padecer ciertas enfermedades (Katzung, 2007); y esto es así también en lo tocante a las enfermedades mentales y a la conducta suicida. Los SNPs analizados tradicionalmente tanto en los trastornos

afectivos como en la conducta suicida son los del sistema serotoninérgico, encontrándose además asociaciones positivas para ciertos SNPs de riesgo. Los más estudiados han sido los polimorfismos del gen del transportador de serotonina (*5HTT* o *SLC6A4*) ya que este transportador aparecía netamente disminuido en el córtex prefrontal, hipotálamo, córtex occipital y tronco encefálico de víctimas de suicidio (Mann, 2003). Un polimorfismo común y reportado en más de 200 estudios, conocido como 5-HTTLPR, se produce por la inserción (que resulta en un alelo largo, L) o delección (en uno corto, S) de 44 pares de bases en la región promotora del *SLC6A4* (Lesch, 1996). Los portadores del alelo corto (S) de este gen tendrían un mayor riesgo suicida (Mann y cols., 1990; Molcho y cols., 1991; Baca García y cols., 2002; Anguelova y cols., 2003; Serretti y cols., 2007), pero hay otros estudios que no encuentran dicha relación (Sadkowski y cols., 2013). Sin embargo, el metanálisis de Clayden sí atribuye a este polimorfismo un riesgo incrementado de intentos suicidas del 13%. También se encuentra significativamente asociado con los intentos suicidas al SNP rs1800532 de la enzima triptófano hidroxilasa (*TPH*, enzima limitante de la síntesis de serotonina) (Clayden, 2012), hallazgo en consonancia con un estudio previo (Li y cols., 2006).

En menor medida, también hay datos de algunos receptores serotoninérgicos. El polimorfismo C/C del gen del receptor serotoninérgico 2A (*5HTR2A*) C102T se asoció con mayor riesgo suicida en ciertos estudios (Serretti y cols., 2007; Ohtani y cols., 2004; Nishiguchi y cols., 2002; Vaquero-Lorenzo y cols., 2008). También parecen genes candidatos, con posible significación, el *5HTR1B* (Hong y cols., 2004) y el *5HTR2C*, aunque con datos controvertidos (Serretti y cols., 2007; De Luca y cols., 2008; González Castro y cols., 2014). De este último, sin

embargo, hay un estudio que vinculó claramente el suicidio con una hipofunción del *5HTR2C* en el córtex prefrontal dorsolateral (Lyddon y cols., 2013).

Los polimorfismos A779C, A218C, A6526G, y G5806T del *TPH*, C1019G (*HTR1A*), rs1451371, rs1470750, rs998850 de la Dopa Descarboxilasa (*DDC*), y el uVNTR de la Mono Amino Oxidasa-A (*MAOA*) se han asociado al comportamiento suicida en algunos estudios. En un estudio de gemelos, el alelo 779C del *TPHI* era significativamente más frecuente en el gemelo monozigótico que no había fallecido por suicidio que en controles. Había una mayor tendencia a que fuera más frecuente el genotipo A/C o C/C que el A/A en el mono cigoto superviviente. (Roy y cols., 2001b). Otro polimorfismo del *TPHI* asociado con el suicidio en varios estudios (aunque hay algunos que no lo demuestran, pareciendo que la significación se circunscribe sólo para población caucásica) es el A218C (Bondy y cols., 2006). El estudio más reciente que ha examinado 143 SNPs en 11 genes serotoninérgicos y su relación con intentos suicidas sólo encontró significación para una variante del *TPHI* (rs10488683) (Brezo y cols., 2010).

Otros polimorfismos que se han asociado con la conducta suicida son el rs4755404, rs2269272, rs6296 y rs1659400 en los genes *SLC1A2*, *SLC1A3* (genes implicados en la neurotransmisión glutamatérgica), *5-HTR1B*, y *NTRK2* (del receptor de la Tirosin Kinasa Neurotrófica), respectivamente. El primero sería un polimorfismo de riesgo suicida mientras que el segundo actuaría como factor de protección (Murphy y cols., 2011). Respecto de los dos últimos, los datos recabados de diferentes estudios muestran disparidad de conclusiones y no queda tan clara su relación con la conducta suicida (New y cols., 2001; Huang y cols., 2003; Rujescu y cols.,

2003; Oswald y cols., 2005; Kohli y cols., 2010).

También se ha asociado con cierto riesgo de intentos suicidas, sólo en hombres con depresión, el polimorfismo rs4792887 del gen del receptor de la Hormona Liberadora de Corticotropinas 1 (*CRHRI*) (Wasserman y cols., 2008). Igualmente para el polimorfismo del gen de la Catecol-O-Metil-Transferasa (*COMT*) 158Met, asociado significativamente con comportamiento suicida en varones en un metanálisis ( $p=0,04$ ) (Kia-Keating y cols., 2007).

Por el contrario, se ha publicado que los polimorfismos gly22ser, ile28val, arg219leu (*HTR1A*), C129T y G861C (*HTR1B*) no están asociados con la conducta suicida (Sadkowski y cols., 2013). Y tampoco los receptores gabaérgicos o los receptores estrogénicos (estudiados por la frecuencia dispar entre mujeres y hombres respecto de los intentos suicidas y los suicidios consumados) (Rujescu y cols., 2010). También se han estudiado posibles genes candidatos de los sistemas dopaminérgico, noradrenérgico, el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (*HPA*) y del factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*) pero sin haberse identificado hasta la fecha asociaciones consistentes (Brezo y cols., 2008; Clayden, 2012).

No obstante, los meta-análisis realizados en comportamiento suicida presentan resultados aún inconsistentes (Gonzalez-Castro y cols., 2013; Anguelova y cols., 2003).

#### **3.4.2 Otros estudios de asociación genética**

Hay otro tipo de estudios genéticos que permiten estudiar la relación de ciertos loci con el suicidio, conocidos como GWAS (del inglés, *Genome-wide association study*), estudios de asociación del genoma completo. Los GWAS suelen focalizarse en asociaciones entre SNPs y rasgos como las enfermedades (Perlis y

cols., 2010). El objetivo principal de estos estudios es sugerir nuevos genes candidatos que no se hipotetizarían a priori a la luz del conocimiento actual. La mayoría de marcadores analizados son SNPs. Sin embargo, metodológicamente adolecen de requerir una  $p$  de  $10^{-8}$  para resultar significativos. Además, el tamaño muestral adecuado debe estar entre los 10.000 y 100.000 sujetos, todo bastante lejos de los resultados y muestras dispuestos hasta la fecha (Sokolowski y cols., 2014). Los GWAS conducidos en pacientes y familiares afectados por un trastorno depresivo mayor han encontrado cierta agregación en los cromosomas 15q, 17p, 8p, y 6p. (Holmans, 2007). Sin embargo, estos hallazgos no han sido replicados en otros GWAS igualmente ambiciosos (Perlis y cols., 2010; Schosser y cols., 2011), no habiéndose demostrado, pues, de modo fidedigno que estos genes sean candidatos ni para el trastorno depresivo ni para el comportamiento suicida (Mann, 2013). En otros GWAS se ha hablado de un posible nexo entre intentos de suicidio y los cromosomas 2p11, 2p12, 5q, 6q, 8p, 11q y Xq en varias enfermedades mentales. Y, específicamente, entre pacientes bipolares fallecidos por suicidio y el loci 6q25.2 (Brezo y cols., 2008; Cheng y cols., 2006; Willour y cols., 2007). Sin embargo, aún no hay hallazgos estadística –ni tampoco marginalmente- significativos en ninguno de los GWAS conducidos hasta la fecha respecto de la conducta suicida (Sokolowski y cols., 2014). Ya que, al igual que muchos meta-análisis concernientes al comportamiento suicida, los GWAS adolecen de falta de capacidad para reconocer la compleja heterogeneidad fenotípica y las distintas combinaciones de variantes raras y factores ambientales que pudieran estar imbricados en un incremento del riesgo suicida (Gibson, 2012).

Tampoco se encontró ningún resultado significativo en un estudio que analizó variaciones en el número de copias (*copy number variations*, CNV). Una CNV es una región específica del ADN, normalmente superior a mil pares de bases, con repeticiones de un segmento en número variable y que puede duplicarse o delecionarse. Es un tipo de variación genética como pueden ser otras: inserciones, delecciones, repetición de secuencias. Algunas CNVs se han asociado con casos de enfermedad mental: esquizofrenia (Ingason y cols., 2011; International Schizophrenia C, 2008), trastorno bipolar (Malhotra y cols., 2011; McQuillin y cols., 2011), trastorno depresivo mayor (Glessner y cols., 2010; O'Dushlaine y cols., 2014), entre otros. Pero los estudios que han analizado, aunque sea marginalmente como el de Perlis y cols., la implicación de las CNV en conducta suicida, concluyen que no existe relación significativa (Gross y cols., 2015; Perlis y cols., 2012).

### 3.4.3 Micro RNA

Los microRNAs (miRNAs) son un tipo de ARN no codificante, pequeños, entorno a los 20-25 nucleótidos que actúan uniéndose a su ARNm diana en la región 3'UTR inhibiendo su traducción y/o promoviendo su degradación. Se postulan como importantes reguladores de la plasticidad neuronal y las funciones cerebrales superiores. También pueden estimular o inhibir la transcripción de ciertos genes (Schratt G, 2009). Casi el 70% de los miRNAs detectables experimentalmente se expresan en el sistema nervioso central y, al regular la expresión de numerosísimos ARNm, son un mecanismo muy potente para ajustar el contenido lipoproteico de las neuronas incluso sin necesitar transcripción génica (Ul Hussain M, 2012). Se han asociado con diversas funciones neuronales como la diferenciación y especificación neuronal o el control de la síntesis proteica cerca de las sinapsis, hecho que

parece crítico para la morfogénesis y plasticidad de las espinas dendríticas y para el proceso de aprendizaje normal y la formación de la memoria (Cao X y cols., 2006). Empieza a haber evidencia de la contribución de la disregulación de los miRNAs como riesgo para ciertas enfermedades neuropsiquiátricas: Huntington, Parkinson, Tourette. También se han encontrado niveles alterados de ciertos miRNAs en cerebros postmortem de pacientes con esquizofrenia y en los déficits cognitivos y anomalías del neurodesarrollo observadas tanto en esquizofrenia, autismo y retraso mental (Cao X y cols., 2006). Hay también razones para suponer que los miRNAs desempeñan cierto papel regulando vías que están afectadas en el trastorno depresivo mayor. Hay estudios que han demostrado que el estrés, los glucocorticoides y los eutimizantes modulan la expresión de ciertos miRNAs. Y que la alteración de éstos puede ser incluso un factor patogenético del trastorno depresivo. (Dwivedi Y, 2013). Smalheiser y cols. quisieron observar el papel de los miRNAs en el trastorno depresivo y el suicidio y examinaron la expresión global de los mismos en el córtex prefrontal de pacientes deprimidos fallecidos por suicidio. La expresión global de los miRNAs se vio downregulada en un 17% de media, hecho congruente con una hiporegulación del córtex prefrontal que se ve en pacientes depresivos. Encontraron 21 miRNAs significativamente descendidos entre los pacientes depresivos. Y otros 29 con cierta tendencia estadística (Smalheiser NR y cols., 2012). Otro estudio, muy reciente, que analizó la expresión de miRNAs en el locus coeruleus de pacientes suicidas, encontró asociación significativa con 10 miRNAs upregulados (miR-17-5p, miR-20b-5p, miR-106a-5p, miR-330-3p, miR-541-3p, miR-582-5p, miR-890, miR-99b-3p, miR-550-5p, miR-1179) y 3 downregulados (miR-409-5p, let-7g-3p,

miR-1197). Este estudio menciona el anterior para intentar explicar por qué en algunas áreas hay upregulación y no downregulación o hay unos miRNAs alterados en unas áreas mientras que en otras no. Concluye que quizá los cambios en el miRNA asociados al suicidio sean área específicos, y que los miRNAs, o sus redes genéticas asociadas, puedan tener diferentes funciones según el área cerebral para contribuir de un modo concreto a la patofisiología de la enfermedad (Roy B y cols., 2017). Un tercero estudió la relación entre el miRNA y la expresión de los genes de poliaminas *SAT 1* (espermidina/espermina *N*<sup>1</sup>-acetiltransferasa 1) y *SMOX* (espermina oxidasa). Encontró una up-regulación significativa del miR-34c-5p en correlación negativa con la expresión de *SATI* en el cerebro postmortem de pacientes depresivos fallecidos por suicidio. Asimismo halló una up-regulación significativa de los miR-320c y miR-139-5p también en correlación negativa con la expresión de *SATI* y, además, de *SMOX*. Estos resultados sugirieron a los autores un posible vínculo entre la expresión de los genes de poliaminas (downregulados por la actividad post transcripcional del miRNA), el miRNA y el comportamiento suicida (Lopez JP y cols., 2014).

En definitiva, el análisis de los miRNAs puede ayudarnos a comprender cómo se organizan las redes de expresión génica en la depresión y el suicidio. No se puede afirmar aún si hay miRNAs específicos que actúen como factores de riesgo independientes o si la down-regulación de los miRNAs precede al inicio de los síntomas, pero los estudios que se han conducido en este sentido apuntan a que la red down-regulada de miRNAs regula a su vez ciertos genes involucrados en la patogénesis de la depresión (Dwivedi Y, 2013; Smalheiser y cols., 2012) y que existe una red de miRNA que, alterada en su expresión, pudiera contribuir a la

patofisiología de la conducta suicida (Roy B y cols., 2017).

### **3.5 Lípidos, suicidio y depresión**

La posible implicación del metabolismo lipídico en los trastornos depresivos ha sido objeto de estudio desde hace mucho tiempo.

La primera aproximación fueron estudios llevados a cabo en monos, que sugerían que la actividad serotoninérgica podía verse reducida por una disminución en la ingesta de colesterol. Los niveles de colesterol en el SNC se manipulaban mediante estudios genéticos “knock-out”, dietas extremas o medicaciones hipolipemiantes, resultando en comportamiento perturbado y afección intelectual. Los estudios de mayor duración, además, comprobaron que el comportamiento se tornaba más agresivo, menos sociable y acababan por tener menor concentración cerebroespinal de 5HIAA (Kaplan y cols., 1991, 1994). Desde ahí se abrió el objetivo de la investigación para examinar todo tipo de aspectos del metabolismo lipídico, tanto en trastornos mentales como en relación con el suicidio.

El primer estudio epidemiológico que instó a considerar una hipotética relación entre suicidio y lípidos fue el de Dayton y Pearce. Este resultado fue casual, ya que su objetivo era evaluar la influencia de la dieta en el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular (Dayton y Pearce, 1969). A partir de entonces se han realizado multiplicidad de estudios para comprobar o desterrar dicha hipótesis. El primero de relevancia se llevó a cabo en 1990 y se encontró una asociación significativa entre las reducciones de colesterol Total (ChT) y el incremento en las muertes por suicidio, por accidentes o traumatismos, independientemente de cómo se redujeran los niveles de ChT (bien por dieta, bien farmacológicamente). Curiosamente, a pesar de que al reducirse el ChT así lo

hacían los fallecimientos por eventos coronarios, la mortalidad total no cambiaba, al incrementarse los decesos por aquellas otras causas (Muldoon y cols., 1990). No obstante, un meta-análisis posterior del mismo autor desterró finalmente esta posible asociación ya que no evidenció que las muertes no causadas por enfermedades (incluyendo accidentes, traumatismos y suicidio) se incrementaran significativamente por tratamientos hipocolesterolemiantes (Muldoon y cols., 2001).

Un breve repaso de las estructuras existentes en las membranas celulares explica el papel destacado que los lípidos pueden jugar en la patogénesis de los trastornos afectivos y la suicidalidad. Así, dos líneas de investigación recientes han puesto de relieve que la transducción de los receptores monoaminérgicos está muy mediada por el microambiente lipídico. (Cherezov y cols., 2007; Hanson y cols., 2008). En concreto se habla de:

- Cholesterol Consensus Motif (CCF), estructura compuesta por cuatro aminoácidos mediante la cual el receptor se une al colesterol en las membranas celulares. De este modo se anclan a la membrana los receptores serotoninérgicos y de otras monoaminas. (Kalipatnapu, 2008)
- Balsas lipídicas (*lipid rafts*): microdominios de la membrana plasmática estables y muy ordenados de glucoesfingolípidos, esfingomielina, gangliósidos, ceramida y colesterol. Son más densos que el resto de la membrana y por eso dan la apariencia de flotar sobre ella. Están involucradas, entre otras funciones, en la transducción de señales (Lingwood y cols., 2010; Fantini y cols., 2009), en el tráfico intracelular, con un papel destacado en formas no clásicas de endocitosis (Lajoie y Nabi,

2007) y en favorecer la comunicación con el citoesqueleto (Pike, 2009).

Se ha demostrado que la función monoaminérgica (central en la fisiopatología de la depresión y el suicidio) puede verse modificada por efecto del metabolismo lipídico. Las monoaminas ejercen sus funciones mayormente a través de receptores ligados a proteínas G (*G protein-coupled receptors*, GPCRs). Éstos son receptores transmembrana de siete dominios que comienzan la transducción de la señal cuando el ligando, en este caso las monoaminas, se une a ellos. (Greengard, 2001; Missale y cols., 1998). Los GPCRs, por su parte, comienzan con la transducción de la señal mediante interacciones proteína-proteína pero también proteína-lípido.

La inhibición en la síntesis de colesterol, gangliósidos y/o esfingomielina regula los receptores monoaminérgicos, hecho plasmado en que al reducirse alguno de los componentes de las balsas lipídicas automáticamente se genera una reducción de la unión del ligando al receptor 5HT7 (Sjögren y cols., 2006; Sjögren y cols., 2007). Igualmente lo hace la reducción del colesterol con el receptor 5HT1A (Sjögren y cols., 2008). También se ha demostrado que en los pacientes a los que se les administra esfingomielinasa (empleada por ejemplo en la enfermedad de Niemann-Pick por déficit de esta enzima) se incrementa la unión del ligando a los receptores 5HT1A (Jafurulla y cols., 2008).

Otra evidencia del papel de las balsas lipídicas en los trastornos depresivos y el suicidio se puso de relieve en un estudio postmortem de pacientes suicidados con diagnóstico previamente confirmado de depresión clínica. En ellos se vio un incremento de la subunidad G $\alpha$  (una de las tres grandes familias de proteínas G, que pone en marcha la cascada del AMP cíclico a través de la adenil ciclase) en las

balsas lipídicas. Este hecho no favorecería una correcta activación de la adenil ciclasa, con el consiguiente fallo en la transducción de la señal. Se objetivó sobre todo en la corteza y en el cerebelo (Donati y cols., 2008). En línea con este dato otros estudios descubrieron que ciertos antidepresivos como la desipramina, el escitalopram y la fluoxetina facilitan la translocación de la  $G\alpha$  desde las balsas lipídicas, favoreciendo así la correcta activación de la adenil ciclasa (Zhang y cols., 2010; Donati y cols., 2005).

En resumen, se ha comprobado que la depleción de colesterol y otros componentes de las balsas lipídicas afecta a la neurotransmisión glutamatérgica, dopaminérgica, gabaérgica, colinérgica y serotoninérgica (Sebastião y cols., 2013). Así, la depleción de colesterol puede implicar cambios en la transmisión sináptica, la plasticidad neuronal y, por ende, desembocar en trastornos mentales y suicidio.

### **3.5.1 Colesterol**

El colesterol es un componente indispensable de las membranas celulares; esencial para la neurotransmisión en el sistema nervioso central. El colesterol cerebral representa el 25% del corporal total y eso que el cerebro sólo supone alrededor del 2% del peso de un adulto (Dietschy y cols., 2004; Ghaemi y cols., 2000). En el cerebro debe formarse *in situ* ya que, debido a la barrera hematoencefálica, no llega el que se obtiene de la dieta ni mediante síntesis hepática (Waelsch y cols., 1940). Durante el desarrollo embrionario las neuronas del neonato producen su propio colesterol pero en el cerebro maduro, esencialmente, el colesterol se obtiene por dos vías:

- Sintetizado de novo por las neuronas (Waelsch y cols., 1940)
- Importado de una fuente externa: mediante los astrocitos, que producen enzimas para la síntesis

de colesterol y expresan las apolipoproteínas necesarias para exportar colesterol a las neuronas. A saber, ApoE, ApoD y ApoJ (también llamada clusterina); no expresan ApoB (Ikonen, 2008).

Dentro de las perspectivas del presente estudio se encuentra el metabolismo lipídico, por lo que es relevante detallar más esta segunda vía de síntesis del colesterol para comprender su trascendencia neuronal. Cuando las neuronas importan el colesterol, lo hacen de las lipoproteínas derivadas de los astrocitos (*astrocyte-derived lipoprotein*, ADL), que tienen una densidad similar al HDL periférico y contienen, sobre todo, colesterol no esterificado y algún precursor como el demosterol (Wang y cols., 2008). Previamente el colesterol se ha sintetizado en los astrocitos mediante la acetil-CoA. El *ATP-binding cassette A1 transporter* (ABCA1) transporta y materializa el ensamblaje lipídico de la ADL. La ApoE es la apolipoproteína mayoritaria de la ADL y se secreta con el estímulo de diversos mediadores locales (serotonina, guanosina y citocinas). La ApoE es crucial aquí puesto que las neuronas captan las ADL mediante la unión de la ApoE al receptor LDL (LDLR) y a la proteína 1 relacionada con el LDL (*LDL-related protein 1*, LRP1). La LRP1 se encuentra mayormente en las neuronas; el LDLR también en la neuroglia. Ya en la neurona, se libera el colesterol y se usa para la síntesis de neuroesteroides y para conformar las balsas lipídicas (Cantarelli y cols., 2014). Esta breve reseña demuestra la importancia que tienen tanto el colesterol como, indirectamente, la ApoE en la formación de las balsas lipídicas por lo que, cualquier trastorno que implique una alteración en el contenido de las mismas podría modificar sus funciones comentadas anteriormente.



La especial relevancia del colesterol a nivel cerebral se rubrica, por ejemplo, en cómo ciertos defectos genéticos de enzimas implicadas en la biosíntesis de colesterol provocan graves alteraciones neurológicas, como el síndrome de Smith–Lemli–Opitz, un cuadro autosómico recesivo por déficit de 7-dehidrocolesterol reductasa (Waterham, 2006; Kelley y cols., 2000). Es tan básica su función, que la deficiencia de colesterol en las membranas neuronales puede tener un impacto negativo directo en la formación de sinapsis, en el crecimiento dendrítico y en la supervivencia neuronal (Papakostas y cols., 2004). De hecho, se ha reportado historia familiar de comportamiento suicida entre los pacientes del síndrome de Smith–Lemli–Opitz (Lalovic y cols., 2004), reforzando así la hipótesis que podría vincular el comportamiento suicida con niveles bajos de colesterol. Las alteraciones que sobre las balsas lipídicas de ciertas sinapsis tendrían los niveles bajos de colesterol implicarían, entre otros, una hipoactividad serotoninérgica que, a la postre, podría conducir a comportamientos suicidas impulsivos y violentos. También se postula que la relación entre el colesterol sérico y la conducta suicida se explique por la hipótesis de que la reducción del colesterol comporte una actividad serotoninérgica central disminuida al provocarse cambios en la viscosidad y el funcionamiento de los receptores y transportadores serotoninérgicos (Engelberg, 1992; Papakostas y cols., 2003). Esta hipótesis la comparten otros estudios que situaron al colesterol como marcador de la actividad serotoninérgica central (Kaplan y cols., 1997; Vevera y cols., 2005) y/o marcador de suicidalidad en enfermos depresivos (Lalovic y cols., 2007).

Tras el primer estudio ya comentado de Muldoon y cols., muchos otros estudios coincidieron en replicar la asociación entre bajo colesterol y riesgo suicida

(Kunugi y cols., 1997; Partonen y cols., 1999; Ellison y Morrison, 2001; Garland y cols., 2007; Boscarino y cols., 2009). Hay estudios, como el de Olie y cols., que incluso publicaron la posibilidad de usar los niveles de colesterol como potencial punto de corte en la evaluación del riesgo suicida. Promulgaron que el riesgo de un intento suicida era 7,33 veces mayor en los hombres y 15,6 en las mujeres cuya colesterolemia se encontraba en el cuartil más bajo respecto de aquellos y aquellas en el cuartil más alto (Olie y cols., 2011). Concluyeron, pues, que el ChT sérico podría ser un potente factor de riesgo para el comportamiento suicida en pacientes con trastornos depresivos. Sugerían hasta medir a todos los pacientes los niveles de ChT como un marcador biológico útil de riesgo suicida. Hay otros estudios que corroboraron estos datos, demostrando la conexión entre niveles plasmáticos bajos de ChT y comportamiento suicida (Currier y cols., 2008; Coryell y cols., 2007; Ellison y cols., 2001; Lester, 2002).

Cuando los estudios se refieren a niveles séricos bajos de ChT es crucial destacar que no necesariamente se habla de hipocolesterolemia, circunstancia definida como un ChT y LDL por debajo del percentil 5 de la población general ajustado por edad, sexo y raza (Moutzouri y cols., 2011).

El Ch T sérico se vio reducido hasta un 30% en pacientes que cometen un intento suicida violento frente, tanto a pacientes con intentos suicidas no violentos como a controles (Kamali y cols., 2001). Igualmente, en suicidios violentos consumados se reportó la existencia de un menor contenido de colesterol en el lóbulo frontal comparado con el de aquellos cuyo suicidio materializado no fue violento. Principalmente, en el córtex orbitofrontal y en el ventral prefrontal aunque, tomado en conjunto todo el grupo de suicidas sin segregar por la violencia del método, su colesterol

cerebral no difería del de los controles (Lalovic y cols., 2007).

Por el contrario, hay otros estudios incapaces de replicar estos datos y no demuestran que haya relación significativa alguna entre los niveles de colesterol sérico de pacientes con trastornos afectivos y el suicidio (Baek y cols., 2014; D'Ambrosio y cols., 2012; Fiedorowicz y cols., 2007; Fritze y cols., 1992;; Pompili y cols., 2010; Wolfersdorfa y cols., 1996). Y que tampoco hay diferencias colesterolemicas o trigliceridémicas entre intentos de suicidio violentos o no violentos (D'Ambrosio y cols., 2012; da Graça Cantarelli y cols., 2015). Hay ciertos estudios que controlaron para peso (Golier y cols., 1995), proteínas séricas totales (Kunugi y cols., 1997), o excluían a pacientes con pérdida de peso significativa el mes previo (Garland y cols., 2000) y tampoco encontraron esta relación entre baja colesterolemia y comportamiento suicida.

Para más disparidad si cabe, tres estudios incluso apuntaron a una relación en la otra dirección; comportamiento suicida con niveles elevados de ChT (Iribarren y cols., 1995; Tanskanen y cols., 2000; Brunner y cols., 2006).

Hay también estudios, pocos, que han ajustado los datos según las diferentes fracciones de colesterol. Así, asociaban los niveles bajos de LDL con comportamiento suicida e impulsividad (Lee y cols., 2003; Agargun y cols., 2004; Garland y cols., 2007; Marcinko y cols., 2008), mientras que el HDL se veía más relacionado con sintomatología depresiva (Troisi, 2009). Otros, en cambio, no encontrroan significación estadística en función de las fracciones de colesterol (da Graça Cantarelli y cols., 2015).

No obstante, hay que tener en cuenta, en un intento de comprender la discordancia de estos datos, que muchos de estos estudios no distinguen entre depresión

bipolar o unipolar (Ghaemi y cols., 2000). Otra limitación para la generalización de los datos encontrados es que a menudo tampoco se perfila pormenorizadamente el comportamiento suicida (intención letal, intención autolesiva, intención comunicativa) (Mann, 2002). Por ejemplo, Deisenhammer y cols., en 2004, no encontraron diferencias significativas en los niveles lipídicos de pacientes con intentos suicidas frente a los que no tenían dicho historial. Sin embargo, sí encontraron una menor concentración de ChT en pacientes con suicidios violentos comparado con aquellos que realizaron sobreingestas medicamentosas. Otro punto a tener en cuenta, que abunda en el sesgo de selección, es que la mayoría de estudios en este campo se han realizado en pacientes con intentos suicidas más que en suicidios consumados (Fiedorowicz y cols., 2007), siendo estos últimos un grupo más homogéneo (Engelberg, 1992). Un estudio paradigmático de esta heterogeneidad muestral y las limitaciones que ello supone para la generalización de resultados relacionó los niveles disminuidos de ChT sérico con intentos suicidas en pacientes con trastornos afectivos mayores frente a controles. Concluyeron que el colesterol sérico es un factor de riesgo biológico para el suicidio en pacientes afectivos. Habla de riesgo para el suicidio pero se condujo en intentos suicidas en lugar de en consumados. Habla de pacientes afectivos y no distinguía depresión bipolar de unipolar (Papadopoulou y cols., 2013).

Un meta-análisis de 11 potentes estudios prospectivos sí concluye que los niveles disminuidos de colesterol se asocian con un incremento, ligerísimo pero estadísticamente significativo, en el riesgo de suicidio consumado (Lester y cols., 2002). Sin embargo, de estos 11 estudios sólo dos se corresponden con

pacientes aquejados de trastornos afectivos y justo en éstos no se encontraba esta diferencia estadísticamente significativa (Wolfersdorfa y cols., 1996; Fritze y cols., 1992). De hecho, los estudios posteriores a este meta-análisis, y realizados en pacientes con suicidio consumado, tanto con depresión mayor, trastorno bipolar o esquizofrenia, tienden a desechar la hipótesis de que colesterol y suicidio estén relacionados, descartándose pues que los niveles de ChT sérico sean predictivos de riesgo suicida en pacientes con trastorno mental grave (Park y cols., 2013; Tsai y cols., 2002).

En el terreno de la ideación suicida, hay algunos estudios que apuntan una relación entre la presencia de intensos deseos suicidas y niveles séricos disminuidos de HDL (Marcinko y cols., 2008; Zhang y cols., 2005). Alguno de ellos incluso vinculando estos dos factores con un síntoma específico como la alexitimia, ya sea en pacientes depresivos o con otro tipo de neurosis (De Berardis y cols., 2013).

Respecto de la depresión hay evidencia de que los pacientes con trastorno depresivo mayor tienen un ChT sérico menor que la población general (Morgan y cols., 1993; Olusi y cols., 1996; Terao 7 cols., 2000; Parekh y cols., 2017). También se ha reportado que presentan menores concentraciones de HDL-C y unos cocientes más elevados de ChT/HDL-C y LDL-C/HDL-C (Cadeddu y cols., 1995; Maes y cols., 1997; Shibata y cols., 1999). No obstante, este vínculo admite también la eterna cuestión de si es causa o consecuencia, ya que, por ejemplo, algunos estudios han postulado que los niveles bajos de ChT son consecuencia de la depresión en tanto que ésta implica hiporexia y pérdida ponderal (Law y cols., 1994).

Mencionar sucintamente por contigüidad la relación entre niveles séricos de triglicéridos (TG) y suicidio, con los

existe la misma discordancia. Hay estudios que demuestran menor trigliceridemia en pacientes con ideación suicida frente a aquellos que no la presentan (da Graça Cantarelli y cols., 2015; Park y cols., 2014; Lee y cols., 2003; Lindberg y cols., 1994; Rybakowski y cols., 1996; Verma y cols., 1999). Por el contrario, hay otros que no encuentran diferencias en la trigliceridemia de pacientes con o sin ideación o intentos de suicidio (Almeida-Montes y cols., 2000; Deisenhammer y cols., 2004). Uno, incluso, apunta justo a la correlación opuesta (Paplos y cols., 2012), al igual que otro estudio llevado a cabo en 4265 koreanos mayores de 65 años. En éste se demostró que la hipotrigliceridemia correlacionaba con un descenso en la ideación suicida. Pero sólo en varones (Shin y cols., 2016). La explicación que adujeron sus autores es que, mientras que la actividad serotoninérgica en relación con los niveles de colesterol es más relevante en adultos jóvenes, en población anciana hay que prestar también atención al perfil lipídico aterosclerótico (Kim y cols., 2014). Hicieron notar que la hipertrigliceridemia puede conllevar aterogenicidad en edades avanzadas. Y esto relacionarse con la aparición de ictus, que se saben asociados a un mayor riesgo suicida (Stenager y cols., 1998; Teasdale y Engberg, 2001).

Al igual que lo analizado en los estudios de colesterol, la capacidad homogeneizadora de estas conclusiones se antoja complicada por las mismas cuestiones debatidas previamente. Además, en el caso de los TG se suma el factor dieta como otro confusor más, ya que puede incrementar en sí misma los niveles de TG.

### 3.5.2 Ácidos grasos poliinsaturados y apoE

Los ácidos grasos poliinsaturados (del inglés, *polyunsaturated fatty acids*, PUFA) fundamentales a nivel cerebral son el deicosahexaenoico (DHA, que es el ácido

graso Omega-3 más cuantioso en el cerebro), el eicosapentaenoico (EPA, también Omega-3) y el araquidónico (AA, el Omega-6 más abundante). El DHA juega un papel principal en el desarrollo cerebral normal (McNamara y cols., 2006; Innis, 2007) y en el funcionamiento del cerebro ya maduro (Rao y cols., 2007). Hay diversos estudios que han tratado de establecer relación entre los trastornos del humor y los niveles de PUFA. Muchos de ellos objetivaron un descenso de los niveles sanguíneos de DHA durante los episodios depresivos de pacientes aquejados de trastorno depresivo mayor (De Vriese y cols., 2003; Edwards y cols., 1998; Maes y cols., 1996; Mamalakis y cols., 2002; Peet y cols., 1998). Así mismo para pacientes con trastorno bipolar (Ranjekar y cols., 2003). Incluso, un estudio apuntó a una posible relación entre niveles bajos de DHA así como un cociente Omega-6/Omega-3 elevado y comportamiento suicida (Sublette y cols., 2006). Curiosamente, un estudio llevado a cabo por Lewis y cols. de casos-contróles reveló que los niveles séricos elevados de DHA tenían un efecto protector frente al suicidio consumado. La peculiaridad del estudio radicaba en la selección restrictiva de los casos (únicamente suicidios consumados en hombres militares en activo) y que no controlaba para comorbilidad psiquiátrica (Lewis y cols., 2011). Por último, también se han vinculado los intentos de suicidio en pacientes con depresión monopolar o bipolar con niveles séricos disminuidos de Omega-3 (Sublette y cols., 2007), aunque hay estudios que no encontraron estas correlaciones (Mischoulon, 2011). Una hipótesis para explicar el posible papel de los PUFA en los trastornos del humor y en la conducta es que un cociente en sangre elevado de ácidos grasos omega6/omega3, sobreañadido a elevados niveles de estrés psicológico, pudiera disparar la producción de

citocinas proinflamatorias, las cuales, al fin, se han asociado en algunos estudios con depresión y comportamiento suicida (Logan, 2003; Maes y cols., 1993, 1995, 1997). No obstante, la asociación entre los niveles cerebrales de PUFA y el suicidio, medidos directamente en el córtex de pacientes suicidados, todavía no es consistente (Lalovic y cols., 2007).

Otro papel muy reseñable de los PUFA es su capacidad para regular la expresión genética. Los Omega-3 pueden activar una serie de factores de transcripción tales como los receptores de peroxisoma-proliferador-activado (PPAR), el factor hepático nuclear 4, el factor hepático X o la proteína de unión al elemento de respuesta al esterol (SREBF) (Young y Conquer, 2005). Cuando estos factores de transcripción se activan, se unen a las regiones promotoras de ciertos genes y pueden inducir su up o downregulación. Por tanto, los PUFA a nivel cerebral regulan genes implicados en la plasticidad sináptica y en la transducción de señales: sería el caso de los genes de la alfa-sinucleína y la cadherina (Kitajka y cols., 2004; Wahle y cols., 2003).

Respecto de las apolipoproteínas, el estudio más amplio que ha investigado la posible implicación de la apoE en conducta suicida no encontró significación que soportara esta relación, viendo que no hay diferencias en los niveles plasmáticos de apoE en pacientes con intento suicida frente a controles (Baca Garcia y cols., 2004). Lo que sí ha señalado un reciente estudio realizado en pacientes deprimidos con intentos de suicidio es que los pacientes con historial previo de intentos de suicidio (uno o más) tienen la apoE plasmática más elevada que aquellos con su primer intento suicida. Además, encontraron una correlación positiva entre el número de intentos previos y el nivel plasmático de la apoE (Asellus y cols., 2016).

### 3.5.3 Leptina y receptor de leptina

Hay dos estudios que vincularon la existencia de trastornos depresivos con niveles séricos bajos de leptina (Jow y cols., 2006; Kraus y cols., 2001). Y otros dos en intentos suicidas (Atmaca y cols., 2002, 2003), resultados consecuentes además con el hallazgo de niveles cerebrales de leptina disminuidos en víctimas de suicidio (Eikelis y cols., 2006).

La leptina es una hormona (también clasificada a veces como citoquina) circulante cuya primera función descubierta fue la regulación del peso, y que se vio que actuaba fundamentalmente en la modulación del apetito y del metabolismo energético. El polimorfismo rs1137101 del gen del receptor de la leptina (*LEPR*), que genera un cambio de aminoácido Gln223Arg en el receptor, se asoció con tendencia a la obesidad (Quinton et al., 2001; Yiannakouris et al., 2001), hecho concordante con que la administración intravenosa de leptina disminuye el apetito; y su disminución plasmática entraña aumentos en la ingesta (Zhang Y y cols., 1994), aunque un estudio, limitado poblacionalmente por incluir solo niños obesos, apuntó que los polimorfismos del *LEPR* no están claramente relacionados con obesidad y no son causa de anormalidades metabólicas (Dias NF y cols., 2012).

No obstante, de sus seis isoformas sólo una parece estar implicada en esta vía metabólica, mientras que las otras se expresan en ciertas regiones cerebrales incluyendo hipocampo, hipotálamo, amígdala, cerebelo y corteza cerebral. No se conoce aún bien su rol pero se sospecha que funcionen en vías de señalización intracelular que afectan al comportamiento (Harvey y cols., 2003). Al tener localización también en estructuras límbicas, se pensó que la leptina podía estar implicada en los estados anímicos. Un primer trabajo realizado por Lu y cols. en 2006 demostró que las ratas expuestas a un

estrés crónico tenían una disminución en sus niveles plasmáticos de leptina. Y que su infusión intrahipocampal producía un efecto similar al de los antidepresivos en el test de nado forzado. Concluyeron principalmente que el déficit de leptina podía desencadenar síntomas similares a los del estrés crónico/depresión, y que al incrementar la señalización intracerebral, principalmente hipocampal, de leptina, podía ejercerse un efecto antidepresivo (Lu y cols., 2006). En lo tocante a su relación con la conducta suicida, el único estudio negativo es el ya comentado de da Graça Cantarelli y cols., quienes no hallaron que la leptina ni el colesterol estuvieran asociados con los intentos suicidas de pacientes con trastornos afectivos, pero sí con niveles bajos de triglicéridos (da Graça Cantarelli M y cols., 2015). Sin embargo, hay otros estudios metodológicamente más confiables que sí ponen de manifiesto esta relación. Por ejemplo, un estudio que midió la leptina directamente en LCR en lugar de plasma vinculó niveles bajos de leptina con intentos de suicidio en mujeres deprimidas (Westling S y cols., 2004). Y un estudio genético de microarrays en cortex prefrontal dorsolateral, orbitofrontal y prefrontal ventral de pacientes depresivos fallecidos por suicidio reveló que el *LEPR* estaba regulado a la baja en éstos frente a los controles sanos (Lalovic y cols., 2010). Este dato, aunque parte de una muestra pequeña, recuerda también el vínculo existente entre la leptina y el colesterol, demostrándose que concentraciones bajas de leptina correlacionan con niveles séricos bajos de colesterol (Friedman y cols., 1998) y ambos, como se ha visto en ciertos estudios, con comportamiento suicida. Este mismo estudio genético de microarrays demostró igualmente regulados a la baja otros genes con relación directa o indirecta en el metabolismo lipídico, como el de la ácido graso desaturasa 1 (*FADS1*), lo que pudiera implicar una síntesis deficiente

de PUFA; y el de la esteroil-CoA desaturasa (*SCD*), que podría descender indirectamente el colesterol total disponible (Ferno y cols., 2005) y sería responsable de las anomalías estructurales encontradas postmortem en los cerebros de pacientes depresivos suicidados; a saber, atrofia neuronal y muerte celular (Lalovic y cols., 2010).

Aunque se han conducido diferentes estudios para examinar el vínculo entre el metabolismo lipídico y el suicidio, los resultados son dispares. Además de que la existencia de niveles séricos disminuidos de lípidos pueda implicar una reducción en la neurotransmisión serotoninérgica, incrementando así el riesgo suicida, hay muchas otras anomalías que también pueden interferir en el funcionamiento serotoninérgico, como alteraciones en el eje HPA o la inflamación sistémica. (McNally y cols., 2008; Pompili y cols., 2010). Es igualmente relevante la compleja interrelación entre el colesterol, la leptina, los ácidos grasos y

comportamiento suicida, ya que son a su vez factores que pueden contribuir en el padecimiento de trastornos depresivos. También se han descrito alteraciones genéticas en forma de polimorfismos de diversos sistemas neuroendocrinos como predisponentes para la suicidalidad. No obstante, los polimorfismos genéticos del metabolismo lipídico se han visto relegados a un segundo plano frente a los estudios de niveles séricos (de colesterol, principalmente). Esta es, pues, la motivación principal de la presente tesis: plantearse si en la conducta suicida – y por añadidura en los trastornos depresivos- pudiera subyacer una alteración en genes relacionados con el metabolismo lipídico.

## 4 OBJETIVOS E HIPÓTESIS

---

**Objetivo** - El objetivo principal es tratar de demostrar la relación entre la conducta suicida de pacientes aquejados de trastornos depresivos con variantes genéticas del metabolismo lipídico

---

### 4.1 OBJETIVOS

Búsqueda de variantes polimórficas en genes del metabolismo lipídico que puedan estar relacionadas con el trastorno depresivo y la conducta suicida

### 4.2 HIPÓTESIS

#### 4.2.1 Existen polimorfismos lipídicos relacionados con la conducta suicida en pacientes con depresión.

En la Tabla 2 se detallan los polimorfismos y microRNAs candidatos.

#### 4.2.2 Metabolismo lipídico como endofenotipo de la conducta suicida

Otro de los aspectos que busca este estudio es si el metabolismo lipídico pudiera ser otra línea de endofenotipo a tener en cuenta en el comportamiento suicida.

## **5 MATERIAL Y MÉTODOS**

---

**Métodos**—La recogida de muestras se realizó en tres hospitales de la Comunidad de Madrid: Hospital Ramón y Cajal, Hospital Puerta de Hierro y Fundación Jiménez Díaz previa aprobación por los Comités de Ética correspondientes. Se recabó el consentimiento informado de todos los participantes en el estudio basado en los requisitos de información, voluntariedad y competencia, garantizándose asimismo la confidencialidad absoluta de los datos. El presente estudio tiene un diseño de casos y controles, y es de temporalidad concurrente. Se consideraron tres grupos: pacientes depresivos con intentos de suicidio, pacientes depresivos sin intentos de suicidio y controles sanos.

---

### **5.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

Atendiendo a su diseño, los estudios de investigación pueden clasificarse conforme a tres características principales (Grimes DA, Schulz KF, 2002):

- **Direccionalidad:** orden en el que se investigan el factor de exposición, de riesgo o protector, y el efecto o respuesta producido por esa exposición. Así, pueden dividirse en estudios prospectivos (o de seguimiento), de cohortes; retrospectivos, de casos-controles; o simultáneos, cortes transversales.
- **Tipo de muestreo:** hace relación al criterio empleado para seleccionar los participantes del estudio. Estos pueden ser seleccionados por estar sometidos a un factor de exposición; por presentar un efecto determinado; o por una combinación de los dos; e, incluso, por factores distintos de la exposición y el efecto.
- **Temporalidad:** se refiere a la relación en el tiempo entre el investigador y el factor de exposición o el efecto. Se dice que un estudio es histórico cuando la exposición y el efecto ya han ocurrido en el momento de iniciarse el estudio. Cuando tienen lugar durante la realización del estudio, éste se considera de temporalidad concurrente. Por último, la exposición puede ser histórica y el efecto concurrente, considerándose entonces el estudio como de temporalidad mixta.

Según su diseño, el estudio actual es de casos y controles y de temporalidad concurrente.

### **5.2 Muestra**

La administración y recogida de los datos de este estudio se realizó por parte de la Unidad de Suicidiología del Hospital Ramón y Cajal de Madrid, creada en 1999, en el Hospital Puerta de Hierro y en la Fundación Jiménez Díaz de Madrid. En el desarrollo del estudio también se implicó el Departamento de Genética de la Universidad Autónoma de Madrid, principalmente en el procesamiento de las muestras biológicas. La evaluación de los pacientes suicidas se llevó a cabo en el Hospital Ramón y Cajal entre el 1 de Febrero de 1999 y el 31 de Enero de 2003. Por un lado se administró el protocolo a pacientes que habían realizado un intento de suicidio (según la definición operativa de O'Carroll (O'Carroll y cols, 1996) y por otro se constituyó un grupo control con donantes de sangre de la Unidad de Donación del mismo hospital. Se realizó una selección rigurosa de ambos grupos mediante unos criterios de inclusión y exclusión que se exponen en la Tabla 1.

De cara a ampliar la muestra y establecer también una comparación con pacientes depresivos que no hubieran presentado conductas suicidas se sumaron al estudio pacientes ingresados en el Hospital Puerta de Hierro y la Fundación Jiménez Díaz de Madrid, en el periodo de 2001 a 2005, donde se establecieron las mismas



## Relación entre la conducta suicida del trastorno depresivo mayor con marcadores genéticos de lípidos

normas procedimentales desarrolladas en el Hospital Ramón y Cajal.

**Tabla 1. Criterios de inclusion y exclusion para los casos y los controles.**

	Controles sanos	Depresivos con intento de suicidio	Depresivos sin intentos de suicidio
Criterios de inclusión	- Donantes de la Unidad de Donación del Hospital Ramón y Cajal.	- Diagnóstico de trastorno depresivo mayor - Intento de suicidio (según definición de O'Carroll valorado en el Hospital Ramón y Cajal (Madrid) - Primeras 24 horas después del intento.	- Diagnóstico de trastorno depresivo mayor valorado en el Hospital Puerta de Hierro y en la Fundación Jiménez Díaz (Madrid)
Criterios de exclusión	- Menores de 18 años. - Negativa a participar en el estudio. - Nacionalidad no española. - Antecedentes de tratamiento psiquiátrico > 6 meses. - Con algun intento de suicidio previo. - Antecedentes familiares de seguimiento psiquiátrico > 6 meses. - Algún familiar de primer grado con intento de suicidio o suicidio consumado. - Más de cuatro respuestas > 1 en el GHQ-12 - Posible abuso o dependencia de tóxicos en activo.	- Menores de 18 años. - Negativa a participar en el estudio. - Nacionalidad no española.	- Menores de 18 años. - Negativa a participar en el estudio. - Nacionalidad no española. - Con algun intento de suicidio previo.

### 5.2.1 Instrumentos y evaluación

#### 5.2.1.1 Valoración de los pacientes depresivos con intentos de suicidio

La evaluación se llevó a cabo mediante una entrevista semi-estructurada. Esta técnica de recogida de datos es usual en otros estudios sobre tentativas de suicidio (De Vanna M y cols, 1990) ya que permite que los datos se recojan estructurada y objetivamente de cara a mantener los criterios de fiabilidad y validez adecuados. En el protocolo estructurado se recogieron: datos sociodemográficos, historia médico-quirúrgica y psiquiátrica del paciente y sus familiares, otras variables relacionadas con el estado de salud y la conducta suicida, problemas

psicosociales y ambientales, valoración del intento de suicidio, riesgo de agresividad, juicio clínico y actitud terapéutica finalmente adoptada por el equipo de psiquiatras de guardia. Posteriormente se aplicaron las siguientes escalas: “Mini International Neuropsychiatric Interview” (Sheehan DV y cols, 1998); el cuestionario de valoración de la personalidad elaborado por la CIE-10 (International Personality Disorder Examination, IPDE) (Loranger A, 1995); la escala de impulsividad de Barrat (BIS-11) (Barrat y cols., 1994); Escala de la Tentativa Suicida de Beck (Suicide Intent Scale, SIS) (Beck y cols., 1974); y la Escala de Ratio de Letalidad (Lethality Rating Scale, LRS) (Beck y cols., 1975). En esta escala se calcula el

grado de letalidad con una puntuación de entre 0 (sin consecuencias) a 8 (la muerte). Puntuaciones mayores de 2 sugieren un intento grave, dentro de los que se encuentran aquellos que precisan de una intervención médica más urgente y específica para tratar al paciente. Y este fue el punto de corte que se utilizó para clasificar los intentos suicidas como letales (superiores a 2, el 19% de la muestra del presente estudio) y no letales (inferiores a 2; el 81%).

### **5.2.1.2 Valoración del grupo control**

La evaluación de los controles tuvo lugar en la Unidad de Donación de sangre del Hospital Ramón y Cajal, una vez finalizado el proceso de donación. El consentimiento informado se solicitó de la misma forma que para los casos. Para intentar legitimar una comparativa lo más exacta posible se intentó homogeneizar la muestra de controles como si de una población ideal se tratara. Así, los participantes en el estudio no presentaban historial de intentos de suicidio y/o antecedentes de trastornos psiquiátricos, ni personales ni familiares en primer grado. También se afinó en las características sociodemográficas, para que fueran lo más similares al grupo de casos. Si el control sano no presentaba criterios de exclusión (Tabla 1) se procedía con una entrevista semi-estructurada que recogía: datos sociodemográficos, historia médico-quirúrgica, datos sobre salud general y antecedentes familiares somáticos y psiquiátricos. Por último, se valoraba la presencia/ausencia de trastornos de personalidad con el inventario de personalidad IPDE-SQ (International Personality Disorder Examination-Screening Questionnaire).

### **5.2.1.3 Valoración del grupo depresivo control sin intentos de suicidio**

Este grupo lo formaron pacientes con diagnóstico clínico de trastorno depresivo mayor tratados tanto en el Hospital Puerta de Hierro como en la Fundación Jiménez

Díaz de 2001 a 2005. Se recogió igualmente el consentimiento informado. Del mismo modo que para el grupo de controles sanos, la muestra trató de ser lo más homogénea posible. En el protocolo estructurado se recogieron: datos sociodemográficos, historia médico-quirúrgica y psiquiátrica del paciente y sus familiares, otras variables relacionadas con el estado de salud y la conducta suicida, problemas psicosociales y ambientales, riesgo de agresividad, juicio clínico y actitud terapéutica. Un criterio de exclusion fue el haber tenido alguna tentativa suicida a lo largo de la vida. Posteriormente se aplicaron la escala “Mini International Neuropsychiatric Interview” y el cuestionario de valoración de la personalidad elaborado por la CIE-10, IPDE.

### **5.2.2 Procesado de las muestras biológicas**

Las muestras del grupo de pacientes depresivos que habían cometido intento de suicidio se recogieron, toda vez recabado su consentimiento por escrito, durante las 24 horas posteriores al intento. De forma similar pero sin tanta celeridad se procedió con los pacientes depresivos sin intento de suicidio. La muestra se tomó durante el proceso del episodio depresivo agudo. Y las del grupo de controles sanos, como ya se ha reflejado, durante su estancia en la Unidad de Donación del Hospital Ramón y Cajal. Para todos los grupos se extrajeron varias muestras de sangre. De este modo se pudieron llevar a cabo las determinaciones analíticas de interés para el estudio de la etiopatogenia de la conducta suicida que agrupa el presente estudio: determinaciones del perfil lipídico, estudios de genética y otras determinaciones bioquímicas.

La extracción del ADN, ARN y proteínas totales se realizó a partir de 3ml de sangre total tratada con anticoagulante (Heparina-Litio o K3-EDTA). Tras separar por centrifugación la capa de

leucocitos se procedió a la extracción del ADN utilizando el Genome Whole Blood kit de Bio101, y del ARN total utilizando el reactivo Tripure de Roche. Las extracciones se llevaron a cabo siguiendo los protocolos facilitados por las casa comerciales

### **5.3 Selección de polimorfismos**

En la Tabla 2 se compilan todos los polimorfismos estudiados, así como el gen en el que se encuentran, el cromosoma y su posición en el mismo.

Se priorizó el análisis de los genes que codifican para receptores o proteínas de sistemas seleccionados en este estudio (del metabolismo lipídico) y codificantes de determinados micro-RNA que pueden estar regulando los anteriores sistemas, implicados potencialmente en depresión e ideación y conductas suicidas.

La selección de marcadores tipo SNP se ha hecho en base a una búsqueda bibliográfica previa y utilizando el programa SNPTagger ligado al proyecto HapMap, limitando la búsqueda a la población CEU de origen europeo. Los criterios utilizados para seleccionar los marcadores a analizar dentro de cada gen (y regiones colindantes hasta 10kb down y upstream) incluyen: un alto nivel de consecución de genotipación mediante

tecnología Illumina (IGS> 0.6), un MAF (minimum allele frequency) mayor del 10% y un valor de LD medido mediante el parámetro  $r^2 > 0.8$ . Además de estos marcadores, que garantizan una buena cobertura de cada gen en el contexto de los análisis de asociación genética que desarrollaremos posteriormente, se han incluido también, siempre que ha sido posible, polimorfismos funcionales (situados en zonas promotoras o codificantes) que supongan un cambio estructural y/o funcional de la proteína para la cual codifican. La identificación de estos marcadores se ha hecho mediante la herramienta PupaSuite (Pupasuite 2.0.0 –bioinfo 2008).

### **5.4 Determinación de polimorfismos**

Todos los marcadores analizados fueron de tipo SNP, y se utilizó una plataforma de genotipado con Tecnología Veracode Illumina Custom Oligos. Centro Nacional de Genotipado-Instituto Carlos III (CeGen-PRB2-ISCI)

Aquellos polimorfismos que no amplificaron en todas las muestras, o bien que no presentaban prácticamente ningún cambio, o bien que estaban ligados a otros fueron eliminados del estudio.

**Tabla 2. SNPs estudiados**

SNP	Cromosoma	Posición	Gen
rs10493377	1	65.413.569	DNAJC6 (cercano LEPR)
rs1137101	1	65.592.830	LEPR
rs12041859	1	177.029.171	ASTN1 y miR-488
rs1805134	1	65.601.426	LEPR
rs3806318	1	65.419.674	LEPR
rs4652220	1	177027817	ASTN1 y miR-488
rs9436299	1	65427205	LEPR
rs300774	2	112.496	ACP1
rs1076063	5	149.732.632	PPARGC1B (cercano miR-378A)
rs41287082	5	149732737	PPARGC1B (cercano miR-378A)
rs2167270	7	128.241.296	LEP
rs3807348	7	130496266	MEST (cercano miR-335)
rs7799039	7	128.238.730	LEP
rs1023649	8	58507859	CYPTA1
rs13702	8	19966981	LPL
rs285	8	19957678	LPL
rs326	8	19961928	LPL
rs328	8	19962213	LPL
rs3808607	8	58500365	CYP7A1
rs7007797	8	20019459	Downstream3' LPL
rs7016529	8	19949120	LPL
rs8192879	8	58.491.017	CYP7A1
rs117102346	8	19.900.856	ARNnc
rs2524299	11	61837310	FADS1
rs174537	11	61785208	MYRF (cercano 3'FADS1)
rs174547	11	61803311	FADS1
rs174556	11	61813163	FADS1
rs174568	11	61826344	FADS2
rs174570	11	61829740	FADS2
rs174583	11	61842278	FADS2
rs174589	11	61848331	FADS2
rs174602	11	61.856.942	FADS2
rs174620	11	61862275	FADS2
rs2072114	11	61837743	FADS2
rs526126	11	61857413	FADS2
rs968567	11	61828092	FADS2
rs99780	11	61829161	FADS2
rs9324026	14	100.911.399	MiRNA-370
rs4790814	17	1.718.883	WDR81 (cercano miR-22)
rs8076112	17	1708905	TLCD2 (cercano miR-22)
rs17669	18	58451261	MiRNA-122
rs1052717	22	41885425	SREBF2
rs2267439	22	41841765	SREBF2
rs2267443	22	41892450	SREBF2
rs2269657	22	41.868.265	SREBF2
rs498207	X	114.583.649	HTR2C (cercano miR-448)
rs4243981	X	114822235	HTR2C (cercano miR-448)
rs4512568	X	114825558	HTR2C (cercano miR-448)

## **5.5 Análisis estadístico**

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de la muestra utilizada, donde se calculó la distribución muestral (en forma de frecuencias) según el outcome (controles sanos, depresivo con intento de suicidio o depresivo sin intento de suicidio), sexo, edad, comorbilidad psiquiátrica, antecedentes de accesos de ira o enfados fuertes de adolescente, antecedentes de accesos de ira o enfados fuertes de adulto, antecedentes de autolesión y antecedentes de abuso físico y/o sexual de los registros.

Para evaluar la posible asociación entre los polimorfismos seleccionados relacionados con el metabolismo lipídico y la conducta suicida en pacientes con depresión se llevaron a cabo modelos de regresión multinomial donde las variables de interés eran los polimorfismos y la variable dependiente (VD) o “outcome” tenía tres categorías: 0= Control (categoría de referencia); 1=Depresivo sin intento de suicidio; 2=Depresivo con intento de suicidio. En dichos modelos se incluyeron las siguientes variables confusoras: edad, sexo, diagnóstico de ansiedad (Si/No) y de consumo de sustancias(Si/No) (ver Modelo). Todos estos análisis se realizaron estratificados por sexo. Por otro lado, el modelo de herencia que se valoró para todos los polimorfismos fue el “log-aditivo”.

Los estimadores de asociación (Odds Ratios) se representaron en Forest Plots.

### **Modelo**

VD ~ SNP + edad + sexo + diagnóstico de ansiedad + diagnóstico de consumo de sustancias

VD= variable dependiente

### **Software:**

Los distintos análisis estadísticos que se han realizado en este trabajo se llevaron a cabo utilizando R

## **5.6 FUNDAMENTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO**

### **5.6.1 Ética en Estudios e Investigación sobre Conducta Suicida**

La investigación que se realiza sobre la conducta suicida tiene implicaciones éticas, fundamentalmente en lo que respecta a la vulnerabilidad de cada sujeto para la comisión de conductas suicidas (Saiz J, 2000). En el momento actual no existen variables o combinaciones de factores, ni biológicos ni psicosociales, con especificidad suficiente para identificar o predecir a los pacientes con ideación suicida que podrían realizar una tentativa o consumir el suicidio (Pokorny, 1983; Seguí Montesinos, 1989). Por estos motivos, entre otros, surgen los objetivos de la presente investigación: para intentar facilitar el reconocimiento de los factores biológicos que incrementan el riesgo de llevar a cabo una conducta suicida, con el fin de prevenir y disminuir la frecuencia de dicha conducta en personas vulnerables. La investigación en el suicidio pretende así mejorar las bases de la intervención biológica y clínica sobre el paciente suicida. En este sentido se antoja imprescindible: realizar un óptimo diagnóstico y tratamiento de la enfermedad mental; valorar detallada, detenida e individualmente el riesgo suicida de cada caso; e implementar toda clase de medida tanto preventiva como terapéutica para reducir a la mínima expresión los factores de vulnerabilidad de cada paciente para el suicidio (Beskow J, 1979).

### **5.6.2 Consentimiento Informado**

El consentimiento informado es el documento fundamental que garantiza el respeto a los derechos del paciente y también hacia el acto médico. En los estudios de investigación este documento se redacta para informar minuciosamente y de la forma más simple y accesible para el usuario de que toda- o parte- de la información extraída va a ser tratada con fines exclusivamente científicos,

garantizándose por otra parte la confidencialidad de los datos.

En el estudio actual, se presentó el consentimiento informado por escrito antes de la extracción sanguínea tanto a los casos experimentales como a los controles. Este consentimiento informado fue aprobado por el Comité Ético tanto del Hospital Ramón y Cajal, Hospital Puerta de Hierro, como de la Fundación Jiménez Díaz. Su realización se basó en los tres criterios fundamentales que deben contener los consentimientos informados (Barcia & Pozo 1998):

- Voluntariedad: los pacientes decidieron libremente su participación sin injerencia por parte del equipo investigador.
- Información: se les facilitó una breve descripción de la investigación y sus objetivos. Asimismo se estuvo dispuesto ante las dudas que pudieran surgir.
- Competencia: los individuos seleccionados tenían la capacidad suficiente para decidir libremente su participación en este proyecto

y para comprender las implicaciones del mismo: extracción de sangre, análisis de datos, confidencialidad y recepción de información sobre los resultados.

### **5.6.3 Confidencialidad y manejo de los datos**

La administración de los protocolos y la manipulación de la base de datos fueron efectuados exclusivamente por los estadísticos, médicos y psicólogos autorizados para este estudio. Los pacientes se identificaron con un código de barras, para garantizar la confidencialidad de los sujetos en los procedimientos estadísticos y en las muestras enviadas al laboratorio. Los datos se almacenaron en un archivo informático protegido con un código de seguridad al que sólo tuvieron acceso los investigadores del estudio. Se ponía a disposición de los participantes que así lo desearan un informe personalizado con los resultados de la investigación.

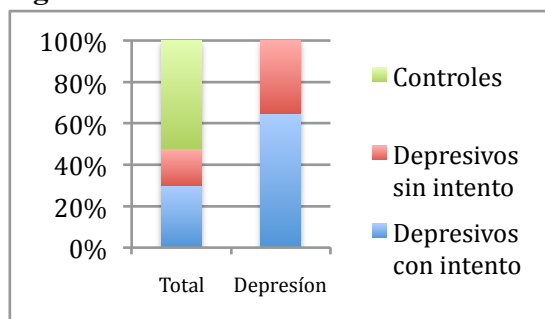
## 6 RESULTADOS

**Resultados**—El estudio se llevó a cabo sobre un total de 791 sujetos de nacionalidad española, de entre 18 y 72 años, de los cuales 414 (52,4%) fueron controles sanos y 377 (47,6%) pacientes depresivos. De los depresivos, 245 (el 64,8%) habían crealizado un intento de suicidio y 132 (el 35,2%) no tenían antecedente de intento suicida. Se realizó un análisis logístico multinomial ajustado para edad, sexo, diagnóstico de ansiedad y de consumo de sustancias y se encontraron un total de 10 polimorfismos estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ) relacionados con la conducta suicida de los pacientes depresivos. A saber, el rs10493377, rs1076063, rs1137101, rs12041859, rs1805134, rs2167270, rs2269657, rs3806318, rs7799039 y el rs9324026. Paralelamente, se econtraron también polimorfismos con resultados significativos en el grupo depresivo sin intentos suicidas, que podrían estar vinculados puramente con el trastorno afectivo en sí.

### 6.1 Descripción de la muestra

La muestra estuvo compuesta por un total de 791 sujetos de nacionalidad española sin interacción críptica entre ellos. 414 (52,4%) controles sanos y 377 (47,6%) pacientes depresivos, de los cuales 245 habían realizado un intento de suicidio (64,8% de los depresivos) y 132 no, que sirvieron asimismo como grupo depresivo control (35,2%). La distribución muestral se refleja en la Figura 3.

**Figura 3. Distribución muestral**



Respecto al sexo, el 52,2% de las participantes en el estudio fueron mujeres; el 47,8% varones. Hubo diferencias significativas en tanto que en el grupo de controles el porcentaje de varones era superior al de mujeres comparado con los grupos de pacientes depresivos ( $\chi^2 = 42,09$ ;  $p < 0,0001$ ). En el grupo control el porcentaje de varones fue del 58,5% frente al 38,8% de los controles depresivos y el 33,9% de los depresivos con intento suicida. La distribución muestral según el sexo se expone en la Tabla 3.

**Tabla 3. Distribución muestral según sexo.**

	Mujeres	Hombres	Total
Controles	172 41,5%	242 58,5%	414
Depresivos control	80 61,2%	52 38,8%	132
Depresivos con intento	162 66,1%	83 33,9%	245
Total	414 52,2%	377 47,8%	791

Se estratificó la muestra en tres grupos de edades. Grupo 1, compuesto por sujetos entre 18 y 34 años. Grupo 2, de 35 a 64. Y grupo 3, conformado por mayores de 65 años. El 49,1% del total pertenecían al Grupo 1; el 31,4%, al 2; y el 18,1%, al 3. Se encontraron diferencias significativas en el Grupo 1 (pertenecían al mismo el 56,6% de los controles, el 27,2% de los controles depresivos y el 50,2% de los depresivos con intento, y en el Grupo 3, con porcentajes del 13,1%, 38,4% y 16,8%, respectivamente ( $\chi^2 = 51,41$ ;  $p < 0,0001$ ). La distribución muestral según la edad se dispone en la Tabla 4.

**Tabla 4. Distribución muestral según edad**

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total
Controles	234 56,6%	124 30,1%	56 13,1%	414
Depresivos control	34 27,2%	43 33,4%	55 38,4%	132
Depresivos con intento	122 50,2%	80 32,8%	44 16,8%	245
Total	390 49,1%	247 31,4%	145 18,1%	791

En cuanto a la comorbilidad psiquiátrica, entendida como tal la historia previa de otra enfermedad mental diferente al trastorno depresivo mayor, como ya se ha comentado, se trató de una muestra homogénea de depresiones unipolares. Ningún depresivo, ni control ni con intento, había sido diagnosticado en la vida de trastorno bipolar. Sí tuvieron historia de trastorno psicótico en el pasado el 25,2% de los depresivos controles y el 11,4% de los depresivos suicidas. De trastorno de ansiedad, el 47,4% frente al 50,8, respectivamente. En cuanto a la distimia, un 18,6% de los depresivos controles la hubieron padecido en contraposición con el 15,7% de los depresivos con intento. Respecto del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) se ven cifras más discordantes: un 12% de los depresivos controles contra un 2,6% de los suicidas en TOC para invertirse el gradiente en TCA y ser un 0,8% de los depresivos sin intento frente al 11,7% en los con. Porcentajes similares en trastorno somatomorfo: 0,9% en depresivos controles y 1,8% en suicidas, y en trastorno adaptativo: 6,6 y 7%, respectivamente. En cuanto a los antecedentes de consumo de sustancias, parte de los controles sanos lo hubieron presentado a lo largo de su vida pero no en el momento de la realización del estudio. Así, un 12,1% de los controles sanos tuvo dependencia de alcohol frente al 29,3% de los controles depresivos y el 30,2% de los depresivos suicidas. Dependencia de cannabis, un 2,9%, 7,7% y 11,6%, respectivamente. Dependencia de cocaína, un 0,2%, 8,9% y 10,8%. Ningún control sano tuvo historia de dependencia pasada de opiáceos alucinógenos ni sedantes, mientras que en los depresivos controles fue positivo en un 1,1%, 0% y 3,3%, respectivamente, y en los depresivos con intentos de suicidio, un 4%, 0,9% y 3,1%, respectivamente. Por último, en lo tocante a otras dependencias, las hubieron

padecido un 0,2% de los controles sanos, ningún (0%) depresivo sin intento y un 1,4% de los pacientes depresivos con intento de suicidio. La distribución muestral según la comorbilidad psiquiátrica se muestra en la Tabla 5.

**Tabla 5. Distribución muestral según comorbilidad psiquiátrica**

	Controles (N=414)	Depresivos control (N=132)	Depresivos con intento (N=245)
Tr. Psicótico		30/119 25,2%	27/237 11,4%
Tr. Ansiedad		54/114 47,4%	121/238 50,8%
Distimia		22/118 18,6%	36/230 15,7%
Tr. Obsesivo Compulsivo		14/117 12%	6/235 2,6%
Tr. Cond. Alimentaria		1/119 0,8%	28/240 11,7%
Tr. Somatomorfo		1/106 0,9%	4/228 1,8%
Tr. Adaptativo		7/106 6,6%	16/230 7%
Dep. Alcohol	50/414 12,1%	27/92 29,3%	68/225 30,2%
Dep. Cannabis	12/414 2,9%	7/91 7,7%	26/225 11,6%
Dep. Cocaína	1/414 0,2%	8/90 8,9%	24/222 10,8%
Dep. Opiáceos		1/91 1,1%	9/224 4%
Dep. Alucinógenos			2/224 0,9%
Dep. Sedantes		3/91 3,3%	7/223 3,1%
Otras dependencias	1/414 0,2%		3/222 1,4%

Otro de los antecedentes reflejados en el protocolo fue la historia pasada de abuso físico y/o sexual. La sufrieron un 21,6% del total de participantes del estudio. Por grupos, un 8,7% del grupo control, un 21,2% del grupo depresivo control, y un 40,4% de los depresivos con intento de suicidio, siendo esta una diferencia estadísticamente significativa ( $\chi^2=100,43$ ;  $p < 0,0001$ ). La distribución muestral según los antecedentes de abuso físico y/o sexual se plasma en la Tabla 6.



## Relación entre la conducta suicida del trastorno depresivo mayor con marcadores genéticos de lípidos

**Tabla 6. Distribución muestral según los antecedentes de abuso físico y/o sexual**

	Sí	No	Total
Controles	36 8,7%	360 86,9%	396
Depresivos control	28 21,2%	74 56,4%	102
Depresivos con intento	99 40,4%	128 52,2%	227
Total	163 20,6%	562 71%	725

Respecto de otros factores sociodemográficos, se analizaron los problemas conyugales, otros conflictos interpersonales, problemas ocupacionales, situación vital y problemas de salud. A pesar de que en el grupo de controles sanos se encontró mayor tendencia a puntuaciones bajas de conflictos respecto de los otros grupos, no hubo tales en ambos grupos de depresivos. Y, en cualquier caso, ninguna de ellas alcanzó significación estadística.

También se incorporó un cuestionario específico de comportamiento violento/disocial. No se encontraron diferencias entre los tres grupos para ninguna de las siguientes variables planteadas (tanto de niño, adolescente como adulto).

Para la presencia (en las mismas tres franjas etáreas) de: fuertes discusiones con la familia o los amigos; verse involucrado en peleas; causar destrozos en su propiedad o en propiedades ajenas; al igual que en los otros factores sociodemográficos desglosados en el párrafo anterior, si bien tampoco hubo diferencias significativas, el grupo de controles sanos tendió a puntuaciones más bajas en comparación con los grupos de depresivos, quienes, por otra parte, no diferían en esta tendencia entre ambos.

Se estratificó asimismo por edad en lo tocante a la historia de accesos de ira o enfados fuertes. De niños no hay diferencias mencionables pero sí tanto de

adolescentes como de adultos. Las respuestas a si habían padecido alguna vez accesos de ira o enfados fuertes variaban desde: nunca, raramente, ocasionalmente a frecuentemente. De adolescentes, la mayoría de los controles sanos (86,2%) puntuaban como “nunca” frente al 62,8% de los depresivos sin intento y el 63,6% de los con. Raramente, el 0% de los depresivos controles frente al 2,4% tanto de controles sanos como de depresivos suicidas. Y, de modo significativo en el grupo de los depresivos con intento de suicidio, se hallaron resultados tanto para la respuesta ocasionalmente (11% frente al 2,8% de los controles y el 4% de los controles depresivos) como para frecuentemente (10,8% en comparación con el 0,6% y el 6%, respectivamente.) ( $\chi^2 = 63,83$ ;  $p < 0,0001$ ). La distribución muestral según los antecedentes de accesos de ira o enfados fuertes de adolescente se expone en la Tabla 7.

**Tabla 7. Distribución muestral según los antecedentes de accesos de ira o enfados fuertes de adolescente**

	Nunca	Raro	Ocasional	Frecuente	Total
Controles	357 86,2%	10 2,4%	12 2,8%	3 0,6%	382
Depresivos control	83 62,8%		5 4%	8 6%	96
Depresivos intento	156 63,6%	6 2,4%	27 11%	26 10,8%	215
Total	596 75,3%	16 2%	44 5,5%	37 4,6%	693

Del mismo modo, de adultos, la mayoría de los controles sanos (85%) nunca habían tenido historia de accesos de ira frente al 53% de los depresivos sin intento y el 55,5% de los depresivos suicidas. Puntuaban raramente, el 0,7% de los depresivos controles comparado con el 3,3% de controles sanos y el 2,4% de depresivos suicidas. Como en el punto anterior, también se hallaron diferencias

significativas en el grupo de los depresivos con intento de suicidio para la respuesta ocasionalmente (12,2% frente al 2,8% de los controles y el 8,3% de los controles depresivos) y para la afirmación frecuentemente (16,7% en comparación con el 0,9% y el 9%, respectivamente.) ( $\chi^2 = 96,8$ ;  $p < 0,0001$ ). La distribución muestral según los antecedentes de accesos de ira o enfados fuertes de adulto se refleja en la Tabla 8.

**Tabla 8. Distribución muestral según los antecedentes de accesos de ira o enfados fuertes de adulto**

	Nunca	Raro	Ocasional	Frecuente	Total
Controles	352 85%	14 3,3%	12 2,8%	4 0,9%	382
Depresivos control	70 53%	1 0,7%	11 8,3%	12 9%	94
Depresivos intento	136 55,5%	6 2,4%	30 12,2%	41 16,7%	213
Total	558 70,5%	21 2,6%	53 6,7%	57 7,2%	689

Por último, se analizó la variable de si alguna vez se había infligido violencia a sí mismo, esto es, si alguna vez se había autolesionado. Las respuestas podían ser: nunca, raramente, ocasionalmente o frecuentemente. Las dos diferencias significativas se encontraron para el grupo de pacientes depresivos con intentos de suicidio. Ocasionalmente fueron un 16,3% de ese grupo frente al 0% de los controles y el 3% de los depresivos sin intento. Frecuentemente, un 12,2% de los depresivos suicidas en contraposición a un 0% de controles sanos y 0,7% de controles depresivos. ( $\chi^2 = 167,97$ ;  $p < 0,0001$ ). La distribución muestral según los antecedentes de autolesión se muestra en la Tabla 9.

**Tabla 9. Distribución muestral según los antecedentes de autolesión**

	Nunca	Raro	Ocasional	Frecuente	Total
Controles	380 91,7%	2 0,4%			382
Depresivos control	92 70,1%	4 3%	4 3%	1 0,7%	101
Depresivos intento	140 57,1%	9 3,6%	40 16,3%	30 12,2%	219
Total	612 77,3%	15 1,8%	44 5,5%	31 3,9%	702

## 6.2 H<sub>1</sub>: Existen polimorfismos lipídicos relacionados con la conducta suicida en pacientes con depresión.

El análisis de asociación llevado a cabo con los SNPs candidatos se muestra en las Tablas 10, 11 y 12. La Tabla 10 recoge los resultados significativos ( $p < 0,05$ ) de los pacientes depresivos con intentos de suicidio. En las Tablas 11 y 12 se muestran resultados estratificados por sexos, con los resultados significativos ( $p < 0,05$ ) de los hombres y mujeres, respectivamente, depresivos con intentos de suicidio.

En el apartado de Material Complementario se recogen el resto de polimorfismos que no resultaron significativos.

### 6.2.1 SNPs significativos en pacientes depresivos con intento de suicidio de ambos sexos

Se encontraron cuatro SNPs significativos en este grupo: rs1076063, en el cromosoma 5; rs1137101, en el 1; rs2269657, en el 22 y rs9324026, en el cromosoma 14. El valor de la p para el rs1076063 fue de 0,02, con una OR de 0,488 y un IC al 95% entre 0,267 y 0,892. La p del rs1137101 fue de 0,019, con una OR de 1,762 y un IC al 95% entre 1,099 y 2,824. Del polimorfismo rs2269657 se obtuvo una  $p = 0,008$ ; OR = 0,531 e IC al 95% entre 0,333 y 0,847. Por último, los resultados del rs9324026 fueron  $p = 0,006$ ; OR = 0,506 e IC al 95% de 0,311 a 0,825. En la Figura 4 se reflejan las OR e IC al 95% de todos estos resultados mediante Forest Plot.

### 6.2.2 SNPs significativos en hombres depresivos con intento de suicidio

Estratificando por sexos, se hallaron cinco resultados significativos en los hombres depresivos con intento de suicidio: rs10493377, rs1805134 y rs3806318 en el cromosoma 1, y las dos variantes polimórficas del rs1076063,

## Relación entre la conducta suicida del trastorno depresivo mayor con marcadores genéticos de lípidos

A/T y T/T, en el cromosoma 5. El valor de p del rs10493377 fue 0,038, con una OR= 2,431 y un IC al 95% de 1,051-5,623. La p de la variante A/T del rs1076063 fue 0,025; OR= 0,323 e IC al 95% entre 0,12 y 0,87. La p de la variante T/T de este mismo polimorfismo fue  $<10^{-5}$ , con una OR de 0,009 y un IC al 95%= 0,009-0,009. La variante C/C del

polimorfismo rs1805134 tuvo una  $p=0,003$ ;  $R=6,847$  e IC al 95%=1,938-24,19. Y la p del rs3806318 fue de 0,017 con una OR= 2,332 y un IC 95% entre 1,161 y 4,684.

En la Figura 5 se reflejan las OR e IC al 95% de todos estos resultados mediante Forest Plot.

**Tabla 10. SNPs significativos en pacientes depresivos con intento de suicidio de ambos sexos**

SNP	Cromosoma	Posición <sup>1</sup>	MAF <sup>2</sup>	HWE <sup>3</sup>	Genotipo de referencia	Genotipo de riesgo	Odds Ratio <sup>4</sup>	IC 95% <sup>5</sup>	p
rs1076063	5	149.732.632	90,5	0,39	A/A	A/T	0,488	0,267-0,892	0,02
rs1137101	1	65.592.830	60,2	1	A/A	A/G	1,762	1,099-2,824	0,019
rs2269657	22	41.868.265	73,6	0,004	G/G	G/T	0,531	0,333-0,847	0,008
rs9324026	14	100.911.399	58,7	0,76	A/A	A/G	0,506	0,311-0,825	0,006

<sup>1</sup>Posición: del SNP según la base de datos del NCBI

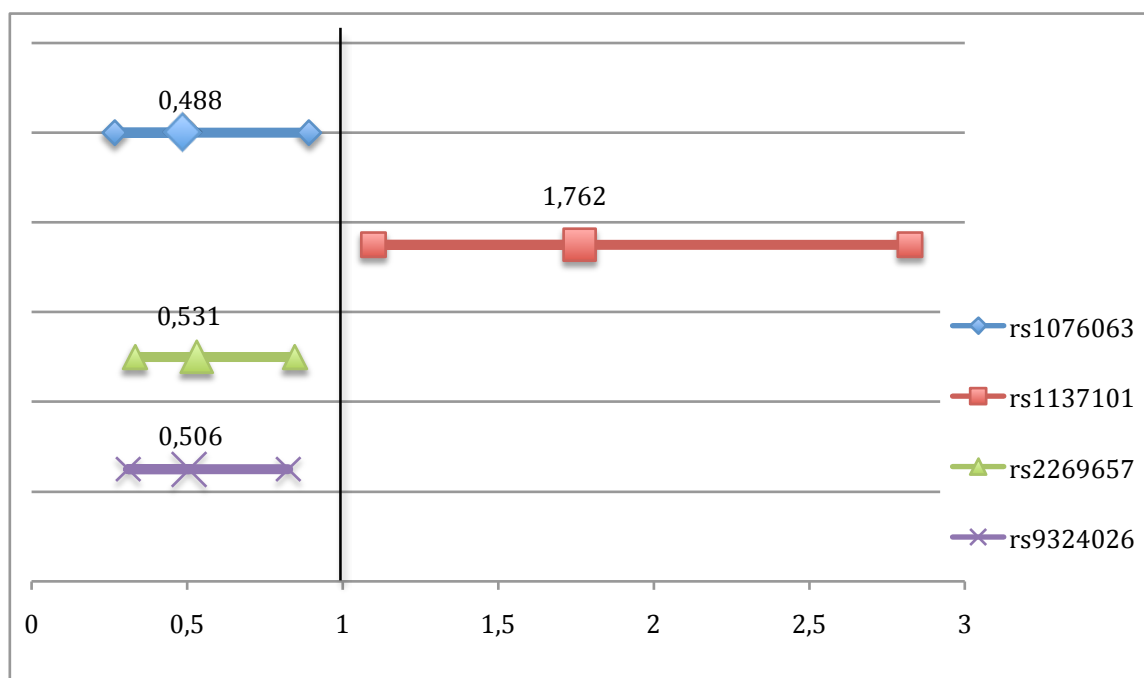
<sup>2</sup>MAF: Minor allele frequency (%)

<sup>3</sup>HWE: p del test de equilibrio de Hardy-Weinberg en controles

<sup>4</sup>Odds Ratio: modelo de regresión logística ordinal ajustado para edad, sexo, diagnósticos de ansiedad y de consumo de sustancias

<sup>5</sup>IC 95%: Intervalo de confianza del Odds Ratio al 95%

**Figura 4. Forest Plot de las OR de pacientes depresivos con intento de suicidio de ambos sexos**



**Tabla 11. SNPs significativos en hombres depresivos con intento de suicidio**

SNP	Cromosoma	Posición <sup>1</sup>	MAF <sup>2</sup>	HWE <sup>3</sup>	Genotipo de referencia	Genotipo de riesgo	Odds Ratio <sup>4</sup>	IC 95% <sup>5</sup>	p
rs10493377	1	65.413.569	53,5	0,91	A/A	A/G	2,431	1,051-5,623	0,038
rs1076063	5	149.732.632	90,8	0,34	A/A	A/T	0,323	0,12-0,87	0,025
rs1076063	5	149.732.632	90,8	0,34	A/A	T/T	0,009	0,009-0,009	<10 <sup>-5</sup>
rs1805134	1	65.601.426	81,5	0,30	T/T	C/C	6,847	1,938-24,19	0,003
rs3806318	1	65.419.674	73,5	0,28	A/A	A/G	2,332	1,161-4,684	0,017

<sup>1</sup>Posición: del SNP según la base de datos del NCBI

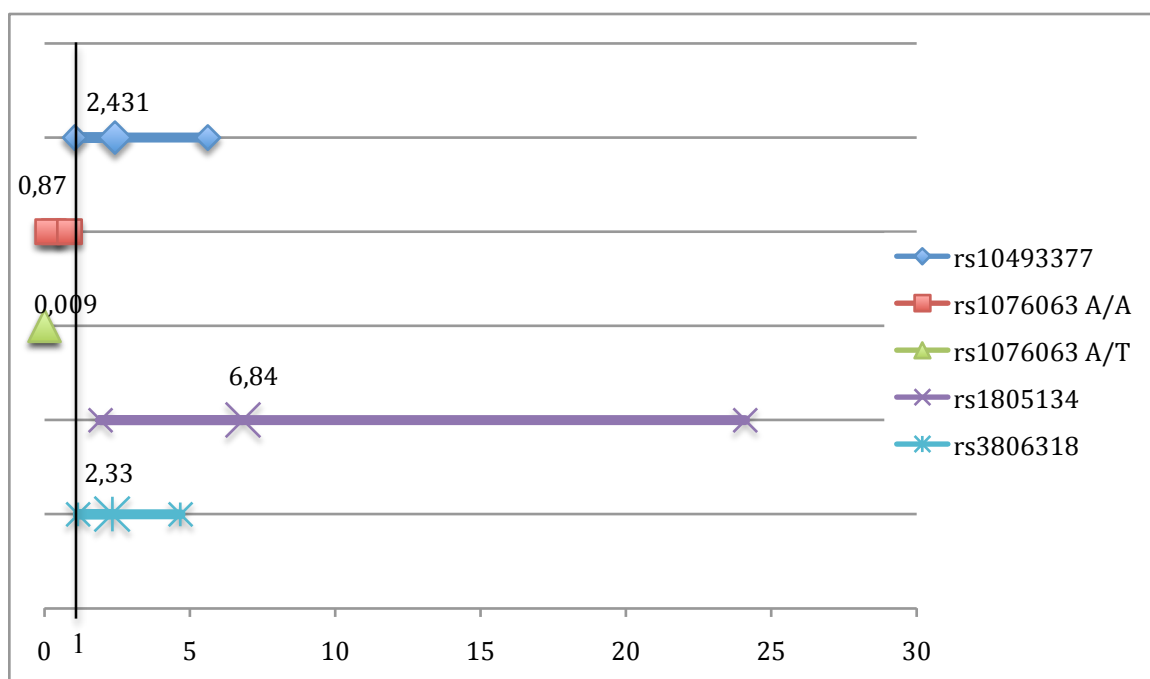
<sup>2</sup>MAF: Minor allele frequency (%)

<sup>3</sup>HWE: p del test de equilibrio de Hardy-Weinberg en controles

<sup>4</sup>Odds Ratio: modelo de regresión logística ordinal ajustado para edad, sexo, diagnósticos de ansiedad y de consumo de sustancias

<sup>5</sup>IC 95%: Intervalo de confianza del Odds Ratio al 95%

**Figura 5. Forest Plot de las OR de hombres depresivos con intento de suicidio**



### 6.2.3 SNPs significativos en mujeres depresivas con intento de suicidio

En las mujeres depresivas con intentos suicidas se obtuvieron siete SNPs con resultados estadísticamente significativos: el rs10493377, rs1137101 y tanto la variante C/T como T/T del rs12041859, todos en el cromosoma 1; el rs2167270 y rs7799039, del cromosoma 7 y el rs9324026, del 14. El valor de la p del rs10493377 fue de 0,042; la OR= 0,522 y el IC al 95%=0.278-0.978. Los

resultados del rs1137101 fueron p=0,019; OR=2,072; IC 95%= 1,126-3,813. La p de la variante C/T del polimorfismo rs12041859 fue 0,018; con una OR=0,488 y un IC= 0,269-0,885. Respecto de la variante T/T de este mismo SNP, p=0,039; OR=0,168 e IC 95% entre 0,031 y 0,917. El valor de p del rs2167270 fue 0,018; OR de 2,753 e IC al 95% entre 1,188 y 6,38. Los resultados obtenidos del rs7799039 fueron p=0,049; OR=0,549; IC 95%=0,303-0,996. Por último, la p del

## Relación entre la conducta suicida del trastorno depresivo mayor con marcadores genéticos de lípidos

rs9324026 fue 0,025; OR=0,478 e IC al 95% de 0,25 a 0,913. En la Figura 6 se reflejan las OR e IC al 95% de todos estos resultados mediante Forest Plot.

**Tabla 12. SNPs significativos en mujeres depresivas con intento de suicidio**

SNP	Cromosoma	Posición <sup>1</sup>	MAF <sup>2</sup>	HWE <sup>3</sup>	Genotipo de referencia	Genotipo de riesgo	Odds Ratio <sup>4</sup>	IC 95% <sup>5</sup>	p
rs10493377	1	65.413.569	55,4	1	A/A	A/G	0,522	0,278-0,978	0,042
rs1137101	1	65.592.830	61,3	0,46	A/A	A/G	2,072	1,126-3,813	0,019
rs12041859	1	177.029.171	74,8	0,69	T/T	C/T	0,488	0,269-0,885	0,018
rs12041859	1	177.029.171	74,8	0,69	T/T	C/C	0,168	0,031-0,917	0,039
rs2167270	7	128.241.296	64,1	1	G/G	A/A	2,753	1,188-6,38	0,018
rs7799039	7	128.238.730	61,4	0,91	G/G	A/G	0,549	0,303-0,996	0,049
rs9324026	14	100.911.399	59,4	0,30	A/A	A/G	0,478	0,25-0,913	0,025

<sup>1</sup>Posición: del SNP según la base de datos del NCBI

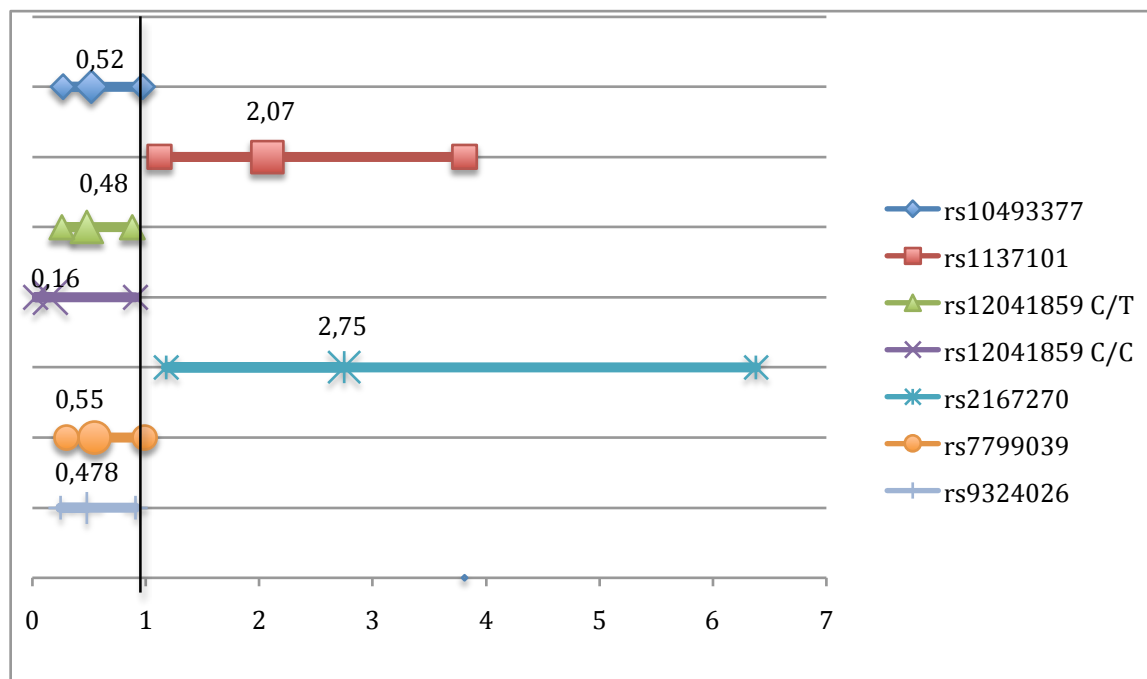
<sup>2</sup>MAF: Minor allele frequency (%)

<sup>3</sup>HWE: p del test de equilibrio de Hardy-Weinberg en controles

<sup>4</sup>Odds Ratio: modelo de regresión logística ordinal ajustado para edad, sexo, diagnósticos de ansiedad y de consumo de sustancias

<sup>5</sup>IC 95%: Intervalo de confianza del Odds Ratio al 95%

**Figura 6. Forest Plot de las OR de mujeres depresivas con intento de suicidio**



### 6.3 Otros hallazgos

A pesar de no constituir objeto de estudio directo del presente trabajo, se obtuvieron resultados significativos de varios SNPs en pacientes depresivos pero sin conducta suicida, que se muestran en las Tablas 13, 14 y 15, siendo la Tabla 13 la que recoge a los pacientes sin estratificar; la Tabla 14 a los hombres y la Tabla 15 a las mujeres. Y gráficamente se disponen en Forest Plot en las Figuras 7, 8 y 9.

En el apartado de Material Complementario se recogen el resto de polimorfismos que no resultaron significativos.

Sin estratificar por sexos se encontraron cinco SNPs significativos: rs1052717, en el cromosoma 22, con una  $p=0,026$ ;  $OR=0,499$  e IC al 95%= $0,271-0,92$ ; variante A/G del rs8192879, en el cromosoma 8, con  $p=0,022$ ;  $OR=1,974$  e IC= $1,105-3,525$ ; variante A/A de este mismo rs8192879, con valor de  $p=0,005$ ;  $OR=2,798$ ; IC 95%= $1,37-5,715$ ; rs117102346, también en el 8, con  $p=0,01$ ;  $OR=0,058$  e IC al 95% entre  $0,007$  y  $0,508$ ; rs498207 con  $p=0,02$ ;  $OR=0,394$  e IC 95%= $0,18-0,863$ .

Dentro del grupo de hombres no suicidas los resultados significativos fueron para cuatro polimorfismos: rs174602, en el cromosoma 11, con valor de  $p=0,04$ ;

$OR=3,77$  e IC al 95% entre  $1,063$  y  $13,372$ ; variante C/T del rs1805134, en el cromosoma 1,  $p=0,026$ ;  $OR=2,499$  e IC= $1,115-5,598$ ; rs300774, del cromosoma 2, con  $p=0,042$ ;  $OR=0,368$  e IC al 95%= $0,141-0,963$ ; y rs4790814, sito en el cromosoma 17, con una  $p=0,008$ ;  $OR=0,271$  e IC al 95% de  $0,104$  a  $0,708$ .

Otros cuatro SNPs resultaron significativos en mujeres depresivas no suicidas: rs10493377, en el cromosoma 1, con  $p=0,034$ ;  $OR=0,418$  e IC al 95% de  $0,186$  a  $0,938$ ; rs12041859, también en el 1, con valor de  $p=0,026$ ;  $OR=0,082$  e IC al 95%= $0,009-0,738$ ; y tanto la variante A/G como G/G del rs8192879, en el cromosoma 8, con valores de  $p=0,035$ ;  $OR=2,353$  e IC95%= $1,06-5,225$ ; y  $p=0,025$ ;  $OR=3,16$  e IC 95%= $1,154-8,654$ , respectivamente.

Finalmente hay que resaltar que entre las mujeres hay dos polimorfismos significativos tanto en el grupo de las depresivas con intento de suicidio como en las no suicidas. Son el rs10493377 y la variante C/C del rs12041859. Por tanto, como se ampliará en la discusión, ambos polimorfismos podrían no ser tan específicos de conducta suicida como de depresión en mujeres.

**Tabla 13. SNPs significativos en pacientes depresivos sin intento de suicidio de ambos sexos**

SNP	Cromosoma	Posición <sup>1</sup>	MAF <sup>2</sup>	HWE <sup>3</sup>	Genotipo de referencia	Genotipo de riesgo	Odds Ratio <sup>4</sup>	IC 95% <sup>5</sup>	p
rs1052717	22	41.885.425	51,3	0,34	A/A	A/G	0,499	0,271-0,92	0,026
rs8192879	8	58.491.017	62,2	0,001	G/G	A/G	1,974	1,105-3,525	0,022
rs8192879	8	58.491.017	62,2	0,001	G/G	A/A	2,798	1,37-5,715	0,005
rs117102346	8	19.900.856	96,3	0,61	G/G	A/G	0,058	0,007-0,508	0,01
rs498207	X	114.583.649	61,5	0	T/T	C/C	0,394	0,18-0,863	0,02

<sup>1</sup>Posición: del SNP según la base de datos del NCBI

<sup>2</sup>MAF: Minor allele frequency (%)

<sup>3</sup>HWE: p del test de equilibrio de Hardy-Weinberg en controles

<sup>4</sup>Odds Ratio: modelo de regresión logística ordinal ajustado para edad, sexo, diagnósticos de ansiedad y de consumo de sustancias

<sup>5</sup>IC 95%: Intervalo de confianza del Odds Ratio al 95%

Figura 7. Forest Plot de las OR de pacientes depresivos sin intento de suicidio de ambos sexos

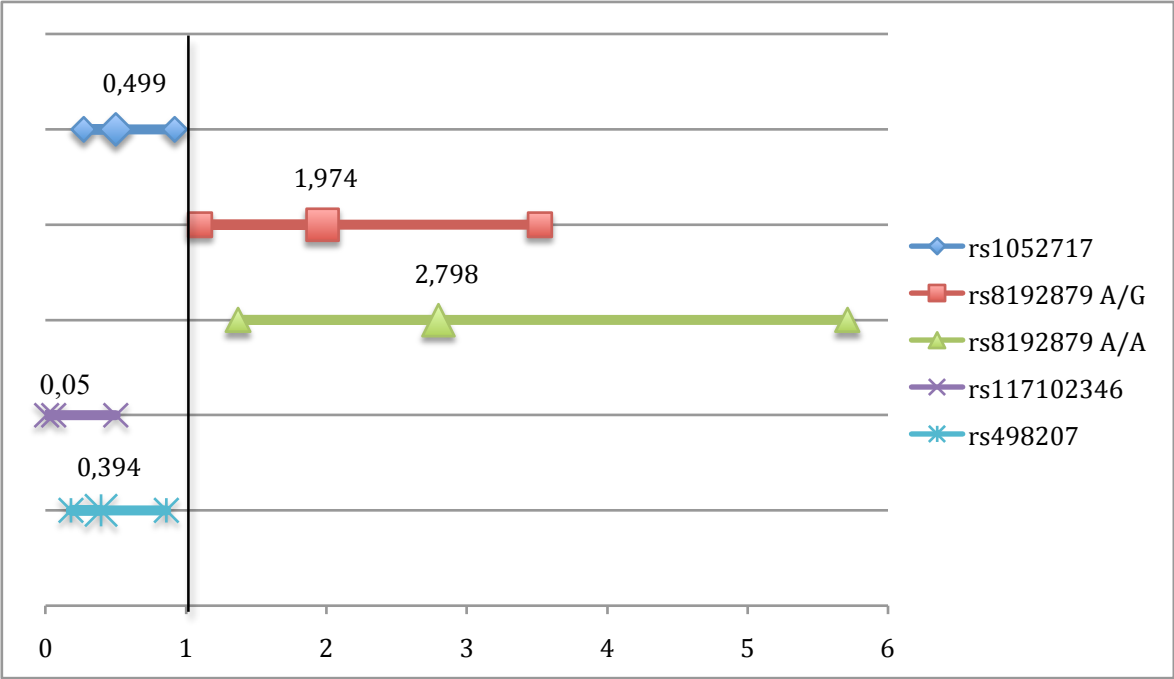


Tabla 14. SNPs significativos en hombres depresivos sin intento de suicidio.

SNP	Cromosoma	Posición <sup>1</sup>	MAF <sup>2</sup>	HWE <sup>3</sup>	Genotipo de referencia	Genotipo de riesgo	Odds Ratio <sup>4</sup>	IC 95% <sup>5</sup>	p
rs174602	11	61.856.942	74,7	0,78	A/A	G/G	3,77	1,063-13,372	0,04
rs1805134	1	65.601.426	81,5	0,30	T/T	C/T	2,499	1,115-5,598	0,026
rs300774	2	112.496	77,7	0,45	G/G	G/T	0,368	0,141-0,963	0,042
rs4790814	17	1.718.883	53,4	0,17	G/G	A/G	0,271	0,104-0,708	0,008

<sup>1</sup>Posición: del SNP según la base de datos del NCBI

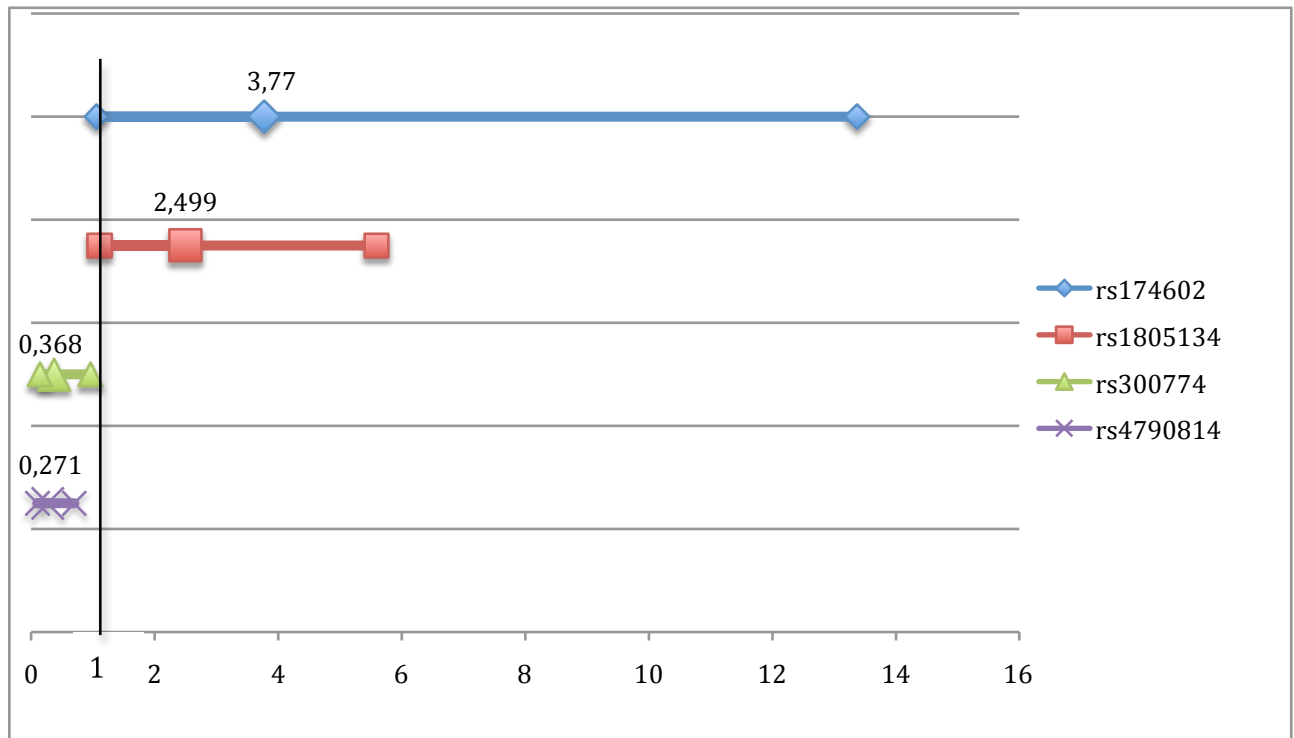
<sup>2</sup>MAF: Minor allele frequency (%)

<sup>3</sup>HWE: p del test de equilibrio de Hardy-Weinberg en controles

<sup>4</sup>Odds Ratio: modelo de regresión logística ordinal ajustado para edad, sexo, diagnósticos de ansiedad y de consumo de sustancias

<sup>5</sup>IC 95%: Intervalo de confianza del Odds Ratio al 95%

**Figura 8. Forest Plot de las OR de hombres depresivos sin intento de suicidio**



**Tabla 15. SNPs significativos en mujeres depresivas sin intento de suicidio.**

SNP	Cromosoma	Posición <sup>1</sup>	MAF <sup>2</sup>	HWE <sup>3</sup>	Genotipo de referencia	Genotipo de riesgo	Odds Ratio <sup>4</sup>	IC 95% <sup>5</sup>	P
rs10493377	1	65.413.569	55,4	1	A/A	A/G	0,418	0,186-0,938	0,034
rs12041859	1	177.029.171	74,8	0,69	T/T	C/C	0,082	0,009-0,738	0,026
rs8192879	8	58.491.017	62,5	0,09	G/G	A/G	2,353	1,06-5,225	0,035
rs8192879	8	58.491.017	62,5	0,09	G/G	A/A	3,16	1,154-8,654	0,025

<sup>1</sup>Posición: del SNP según la base de datos del NCBI

<sup>2</sup>MAF: Minor allele frequency (%)

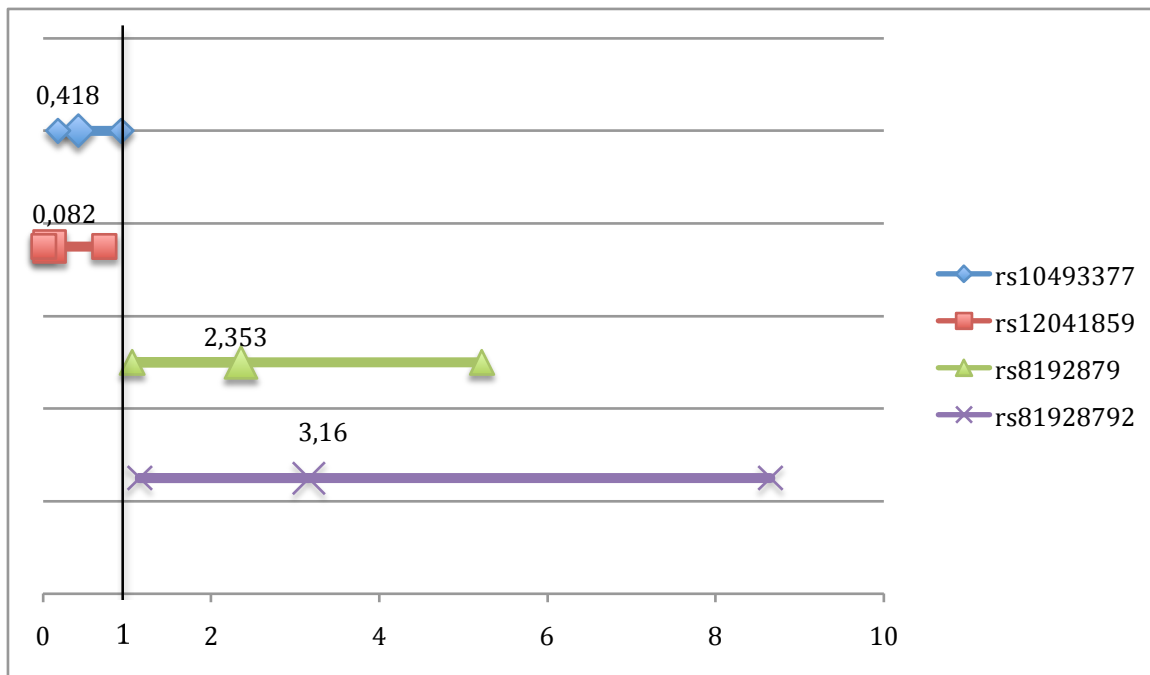
<sup>3</sup>HWE: p del test de equilibrio de Hardy-Weinberg en controles

<sup>4</sup>Odds Ratio: modelo de regresión logística ordinal ajustado para edad, sexo, diagnósticos de ansiedad y de consumo de sustancias

<sup>5</sup>IC 95%: Intervalo de confianza del Odds Ratio al 95%



Figura 9. Forest Plot de las OR de mujeres depresivas sin intento de suicidio



## 7 DISCUSIÓN

**Discusión** – Se encontraron diez polimorfismos vinculados con el riesgo suicida en pacientes con trastorno depresivo mayor. Cinco se relacionaron con un incremento en el riesgo suicida: rs10493377 del gen *DNAJC6* en hombres; rs2167270 del gen *LEP* en mujeres; y rs1137101 en ambos sexos, y rs1805134 y rs3806318 en hombres, del *LEPR*. Y otros cinco con un descenso del riesgo suicida: rs1076063 del gen *PPARGC1B* en ambos sexos; rs7799039 del gen *LEP* y rs12041859, del *ASTN1* y miRNA-488 en mujeres; rs2269657, del *SREBF-2* en ambos; y rs9324026, del miRNA-370 en ambos sexos. Colateralmente se encontraron tres polimorfismos implicados en un aumento del riesgo de padecimiento de trastorno depresivo: rs174602, rs1805134 y rs8192879. Y siete con un descenso del mismo: rs10493377, rs1052717, rs117102346, rs12041859, rs300774, rs4790814 y rs498207. Entre las limitaciones destacables es el diseño transversal del estudio frente a los valores predictivos que permite un estudio prospectivo. Entre las fortalezas, la homogeneidad de la muestra, sólo constituida por depresiones unipolares, y la comparación entre un grupo control, un grupo depresivo y el de casos depresivos con intentos de suicidio. Son resultados muy prometedores que deberían ser replicados en otros estudios, a ser posible longitudinales, y que sitúan a la leptina y a la banda citogenética 1p31.3 como factores donde poner el punto de mira tanto de la etiología como del posible tratamiento de la depresión y la suicidalidad.

### 7.1 Contraste de hipótesis

#### 7.1.1 Existen polimorfismos lipídicos relacionados con la conducta suicida en pacientes con depresión.

El principal hallazgo del presente estudio es la posible influencia, bien como factor de protección, bien de riesgo, de diez polimorfismos de genes del metabolismo lipídico y microRNAs relacionados con la conducta suicida de pacientes con un trastorno depresivo mayor. A continuación se exponen dichos genes y microRNAs, incluyendo dentro de cada uno los SNPs que han sido significativos.

#### 7.1.2 LEPR

Gen del receptor de la leptina. Locus 1p31.3.

El *LEPR* está compuesto de 18 exones y 17 intrones y codifica para una proteína de 1.172 aminoácidos (816 se encuentran en el dominio extracelular, 303 constituyen el dominio intracelular y 23, el transmembrana). El receptor de la leptina pertenece a la familia de los receptores de citoquinas clase I (Chung WK y cols., 1996). Existen receptores de leptina tanto en el hipotálamo como en tejidos implicados en la homeostasis glucémica, como el tejido muscular, pulmonar, pancreático y adiposo. El *LEPR* resulta fundamental para el funcionamiento de la leptina. Más si cabe

cuando hay hallazgos recientes que apuntan a que la modulación de la expresión del gen de la leptina puede relacionarse con la presencia de polimorfismos tanto del gen de la leptina como del *LEPR* (Yu Z y cols., 2012). La vía de la leptina, además, sería un novedoso acercamiento al tratamiento de la depresión (Lu XY y cols., 2006). Y, salvo uno, metodológicamente no tan potente (da Graça Cantarelli M y cols., 2015), los pocos estudios que han intentado relacionar leptina o *LEPR* y conducta suicida consolidan la hipótesis plasmada en la presente tesis ya que también demuestran un vínculo significativo (Eikelis y cols., 2006; Lalovic y cols., 2010; Westling S y cols., 2004).

Por último, aparte de los ya comentados acerca del *LEPR*, hay un estudio previo que, dentro del análisis de la relación entre el microRNA y la conducta suicida, encuentra un resultado significativo en el locus 1p31.3. Vincula una down regulación del miRNA 101, localizado en esta banda citogenética, con el suicidio en pacientes depresivos (Smalheiser NR y cols., 2012). No obstante, los estudios entorno a este locus cromosómico se antojan escasos contando con que en esta banda citogenética se encuentran cuatro genes de relevancia en el neurodesarrollo y las enfermedades mentales. Además del

*LEPR*, fosfodiesterasa 4B (*PDE4B*), relacionado con esquizofrenia y trastorno bipolar (Kähler AK y cols., 2010); *DNAJC6*, con Parkinson y, al igual que el Factor Nuclear IA (*NFIA*), trastornos del neurodesarrollo como autismo, retraso mental, problemas de aprendizaje (Mikhail FM y cols., 2011).

Dentro del cromosoma 1 se ha realizado un estudio que encontró cierta relación, aunque sin significación estadística, entre los intentos suicidas y el locus 1q41. Señalar que este estudio vio también un vínculo modesto con el locus 3q27-28. Y estadísticamente significativo con el 2p11 (Hesselbrock V y cols., 2004).

**rs1137101 o Gln223Arg o Gln(G)223Arg(A).** El genotipo A/G frente al de referencia A/A se encontró con mayor frecuencia entre los pacientes depresivos con intento de suicidio, convirtiéndose, pues, en posible factor de riesgo. Al estratificar por sexos, este genotipo fue igualmente significativo como factor de riesgo suicida en mujeres deprimidas. El genotipo homocigoto normal es Gln/Gln, heterocigoto Gln/Arg y homocigoto mutado Arg/Arg. El polimorfismo Gln223Arg A→G se localiza en el sitio de enlace con la leptina, lo que podría sugerir que el cambio de un aminoácido cargado positivamente como la arginina por otro aminoácido no cargado como la glutamina podría generar un aumento o disminución en la afinidad por su ligando (leptina), lo que se traduce en una mayor respuesta a la cascada de activación de la cinasa Jak-2 que ocasionaría la fosforilación de las proteínas blanco en el citoplasma entre las que se encuentra el factor de transcripción STAT (transductor de señales y activador de la transcripción) (Garcés MF y cols., 2016). Un estudio previo sobre población brasileña no evidenció relación significativa entre este polimorfismo y sintomatología depresiva (evaluada mediante el test BDI) (Reis TC

y cols., 2015). En nuestro grupo depresivo control tampoco hallamos tal asociación. Por tanto, el rs1137101 sería entonces un factor de riesgo para el acto suicida en sí fuera aparte de la patología subyacente.

**rs1805134 o Ser343Ser o Ser(T)343Ser(C).** Este resultado convertiría a la variante polimórfica C/C en lugar de la de referencia T/T en un factor de riesgo de conducta suicida en hombres deprimidos. Se trata de un SNP sinónimo (mutación silenciosa, que no provoca cambio en el aminoácido) que se encuentra en la porción extracelular del *LEPR*. Esta mutación no implicaría cambios en la afinidad por el receptor pero sí tendría un notable impacto en su expresión en la superficie celular (Chua y cols., 1996). Según nuestro conocimiento, esta es la primera vez que se asocia y estudia este SNP en lo tocante con el suicidio. Sin embargo, Okada y cols. relacionaron significativamente esta misma variante con niveles bajos de triglicéridos (Okada y cols., 2010). **rs3806318.** Este SNP actuaría también como factor de riesgo de conducta suicida en los hombres depresivos portadores del genotipo A/G en comparación con el A/A. Al igual que el anterior, no había nada descrito hasta la fecha y afecta directamente a la expresión del gen *LEPR*.

### 7.1.3 LEP

Gen de la leptina. Locus 7q32.1

**rs2167270 o 19G>A.** Este polimorfismo en la región 5' no codificante del gen de la leptina, con el alelo de riesgo A (A/A) frente al común G (G/G), se relacionó con una mayor propensión suicida en mujeres con trastorno depresivo mayor. Aún no está del todo claro cómo puede esta alteración modificar el funcionamiento de la proteína pero se hipotetiza que estaría en desequilibrio con alguna variación de la región

promotora que influye en la transcripción del gen. Hager y cols. establecieron que este polimorfismo se relacionaría con niveles séricos disminuidos de leptina (Hager y cols., 1998). Hart y cols. replicaron estos hallazgos en mujeres y, además asociaron este alelo A de la leptina (A/A) con un menor índice de masa corporal (Hart y cols., 2007). La leptina y sus implicaciones ya han sido comentadas previamente. De su banda citogenética, la 7q32.1, no hay mayor referencia con enfermedades mentales.

**rs7799039 o LEP(-2548G/A).** El genotipo A/G en contraposición con el habitual G/G actuaría como factor de protección frente a la conducta suicida en mujeres depresivas. Situado en la región promotora 5' del *LEP*, se ha correlacionado en ciertos estudios con variaciones en los niveles séricos de leptina, grado de obesidad, así como riesgo de cáncer (Yang Y y cols., 2014). Además, está implicado en funciones de transcripción y a través de ello podrían incrementarse los niveles séricos de leptina. El alelo A se ha asociado a una mayor expresión del receptor de la leptina. Y los pacientes de dicho estudio con el genotipo A/A tenían niveles séricos de leptina más elevados (Marcello MA y cols., 2015). Por otra parte, un estudio sobre antipsicóticos demostró que el alelo G, que es el dominante, incrementaba el riesgo para la ganancia de peso inducida por los antipsicóticos, mientras que los homocigotos A/A se veían relativamente protegidos frente a la misma (Nurmi EL, 2013).

### 7.1.4 *DNAJC6*

Gen de la auxilina, locus 1p31.3.

La proteína auxilina está implicada en el reciclado de las vesículas sinápticas y es susceptible de acarrear neurodegeneración, graves trastornos del neurodesarrollo así como enfermedad de Parkinson, principalmente la de inicio juvenil (Olgiati, S y cols., 2016). Además, este gen aparece modulado,

junto a otros, en la depresión inducida por tratamiento con interferón (Hepgul N y cols., 2016) y comparte banda citogenética con el *LEPR*.

**rs10493377.** La presencia de la variante A/G se relacionó con un incremento significativo del riesgo suicida en los hombres aquejados de trastorno depresivo mayor en comparación con el alelo de referencia A (A/A).

Sin embargo, en mujeres se encontró el resultado opuesto: la presencia de la variante A/G en comparación con la de referencia A/A se relacionó con un descenso significativo del riesgo suicida. Podría tratarse por tanto de un dimorfismo sexual.

Esta variante fue igualmente significativa como factor de protección en mujeres depresivas sin intento de suicidio, por lo que, en mujeres, sería un factor de protección no tanto del suicidio como del trastorno depresivo en general.

Se trata de un polimorfismo sin relación hasta la fecha con la conducta suicida, que afecta al sitio de unión del microRNA-3909.

### 7.1.5 *PPARGC1B*

Gen del receptor de peroxisoma proliferador activado gamma. Locus 5q32.

Se seleccionó este gen por su proximidad a la región 5' del gen que codifica miR-378A. Y es que este microRNA tiene como potenciales dianas genes del metabolismo lipídico.

La proteína codificada por este gen es un receptor nuclear que actúa como factor de transcripción y regula la expresión génica. En presencia de glucocorticoides activa la transcripción del receptor estrogénico alfa, factor nuclear respiratorio 1 (NRF1) y receptor glucocorticoideo. Se expresa principalmente en el aparato digestivo, cerebro, tejido adiposo y piel (Meirhaeghe A y cols., 2003).

En un artículo reciente se demostró que el miR-130b de ratón era capaz de suprimir

la expresión de PPARG aumentando a su vez la expresión del miR-378 y de genes del metabolismo lipídico entre los que se encontraba la leptina (Pan S y cols., 2015).

**rs1076063.** Este resultado convertiría al genotipo A/T en lugar del A/A en potencial factor de protección frente al suicidio en pacientes con depresión de ambos sexos. Al estratificar por sexos se encontró que en hombres tanto el genotipo A/T como el T/T (este de modo mucho más significativo; el resultado más significativo de la presente tesis,  $p < 10^{-5}$ ) están relacionados con una protección frente al suicidio.

El único polimorfismo del cromosoma 5 que se ha encontrado significativamente asociado hasta la fecha con un riesgo suicida es el rs40184. Este polimorfismo del gen del transportador de dopamina (*DAT1* o *SLC6A3*), locus 5p15.33, ejercería cierto peso para padecer episodios depresivos mayores e ideación suicida en varones adolescentes (Haeffel GJ y cols., 2008). Por otra parte, la posible relación entre polimorfismos del cromosoma 5 y la depresión no abunda en la literatura. El estudio más potente, un meta-análisis de GWAS, encontró únicamente este vínculo con el polimorfismo rs161645, sito en el 5q21 (Hek K y cols., 2013). Los otros tres GWAS implicarían loci cercanos: 5q34 y 5q35. Dos de ellos destacaron polimorfismos del GABA. Uno señaló predisposición para trastornos afectivos en polimorfismos del gen de la subunidad alfa1 del receptor GABA (*GABRA1*), sito en 5q34-35 (Horiuchi Y y cols., 2004). Otro, con polimorfismos del *GABRA1* y 6, del locus 5q34, y trastornos afectivos en mujeres (Yamada K y cols., 2003). El último halló una predisposición para el trastorno depresivo mayor entre los pacientes con una duplicación del locus 5q35.1, correspondiente al gen de la

proteína *SLIT3* (Glessner JT y cols., 2010).

#### 7.1.6 SREBF-2

Gen del factor de unión al elemento de respuesta al estero 2. Locus 22q13.2.

Los SREBFs son factores de transcripción del tipo cremallera de leucina hélice-bucle-hélice básica (bHLH-Zip, del inglés *basic-helix-loop-helix leucine zipper*) implicados en regular la síntesis y recaptación de colesterol y ácidos grasos. Codifican las proteínas conocidas como SREBPs, proteínas de unión al elemento de respuesta al estero. En lo tocante a la síntesis del colesterol, los SREBPs activan la expresión génica de la HMG-CoA reductasa, HMG-CoA sintasa y mevalonato kinasa. Para la recaptación del colesterol, activan la expresión génica del receptor LDL. Para la síntesis de ácidos grasos, activan la expresión génica de la ácido graso sintasa y la acetil-CoA carboxilasa (Madison BB, 2016). Desde hace tiempo las funciones de los SREBPs quedaron divididas en tanto que se pensaba que el SREBP2 era mayormente responsable de la activación génica de la síntesis del colesterol, SREBP1c de la síntesis de los ácidos grasos en el hígado, y el SREBP1a podía llevar a cabo ambos procesos. No obstante, Vergnes y cols., aparte de confirmar el papel del SREBP2 como regulador de genes implicados en la biosíntesis del colesterol, han descubierto que juega un importante papel en la síntesis de los ácidos grasos a través de una upregulación compensatoria de los genes SREBP1 (Vergnes y cols., 2016.)

**rs2269657 o IVS3-342 G>T.** Este resultado asoció significativamente al genotipo G/T en lugar del alelo de referencia G (G/G) con un factor de protección frente al suicidio. Se trata de un polimorfismo situado en el intron. No se ha encontrado ninguna publicación que

vincule la conducta suicida con este gen, su locus, ni con el propio cromosoma 22.

### 7.1.7 *ASTN1* y *miR-488*

Gen de la astrotactina. Locus 1q25.2

La astrotactina es una glicoproteína que facilita la adhesión neuronal. Entre otras funciones, juega un papel importante en la migración de los neuroblastos y de células gliales en el hipocampo, cerebelo y bulbo olfatorio. Ciertos autores han vinculado este gen con el abuso de sustancias, la esquizofrenia y el trastorno bipolar (Fink JM y cols., 1997; Hill SY y cols., 2012; Nurnberger JL Jr y cols., 2001) pero no con el suicidio. La única mención psiquiátrica concerniente a su locus cromosómico, 1q25.2, la encontramos en un estudio en ratones *knockout*, que vinculó defectos en las proteínas BRINP, sitas en este locus, con trastornos de ansiedad, del espectro autista, y de hiperactividad (Berkowicz SR y cols., 2016).

El *miR-488* es un microRNA no codificante con expresión y actividad a nivel cerebral. Se expresa más abundantemente en hipocampo y cerebelo. Está implicado en la vía del estrés y de la ansiedad en tanto que se ha comprobado que regula ciertos actores del eje HHA: la sobreexpresión del *miR-488* afecta a la regulación del CRH, activado en respuesta al estrés; además, el gen de la pro-opiomelanocortina, relevante en los síndromes ansiosos, se ve downregulado por el *miR-488* (Muiños-Gimeno M y cols., 2011). Yendo más allá, y asociando tres de los SNPs candidatos puestos de relieve en esta tesis como implicados en la conducta suicida, hay estudios que sugieren que la expresión del *mi488* está bajo el control de la leptina, y que el tratamiento con leptina produce una disminución de la expresión del microRNA 488 en el hipotálamo (Derghal A y cols., 2015). El SNP de este gen señalado más abajo, rs12041859, y el rs7799039 de la leptina, que implicaría niveles séricos de leptina

más elevados, son factores de protección en mujeres frente a la conducta suicida; el rs2167270, también en mujeres, también polimorfismo de la leptina, que acarrea menor leptinemia, es factor de riesgo.

**rs12041859.** Tanto el genotipo C/T como el C/C se relacionaron con una protección frente a la conducta suicida de mujeres deprimidas. El alelo C (C/C) es igualmente significativo como factor de protección en mujeres depresivas sin intento de suicidio, por lo que sería un factor de protección no tanto del suicidio como del trastorno depresivo en general, quedando pues el genotipo C/T como protector frente al suicidio en mujeres.

### 7.1.8 *microRNA-370*

Locus 14q32.31

Respecto del metabolismo lipídico, el *miR-370*, además de otros *miRNAs*, regula la homeostasis del colesterol, el metabolismo de los ácidos grasos y la lipogénesis (Fernández-Hernando y cols., 2011). Además downregula la expresión del gen de la carnitina palmitoil transferasa 1 $\alpha$ , implicado en la oxidación de los ácidos grasos. Hay estudios que han encontrado una correlación positiva entre el *miR-370* y el índice de masa corporal, LDL-C, ChT, y TG (Liu H y cols., 2016).

El *miR-370* parece desempeñar un papel importante en la morfogénesis de diferentes órganos. Especialmente, del cerebro y las glándulas adrenales. Ha sido detectado en el bulbo olfatorio, epitelio olfatorio, vía óptica, vesículas auditivas, lengua, corteza cerebral, cerebelo y ganglios dorsales, lo que aporta una idea de su importancia a nivel del sistema nervioso central y en la regulación de los sentidos. (Qi L y cols., 2013)

**rs9324026.** El genotipo A/G frente al de referencia A/A apareció vinculado significativamente también como potencial factor de protección frente al suicidio en pacientes con depresión de ambos sexos. Estratificando, se asoció también como potencial protector de

conducta suicida en mujeres. A día de hoy éste parece el primer estudio que analiza este SNP, el microRNA-370, su locus, y el cromosoma 14, en relación con el suicidio. Lo que sí se ha llevado a cabo es un estudio de ratas sometidas a estrés crónico, que acaban desarrollando cuadros similares a los depresivos de humanos, en las que se vio un miR-370 significativamente downregulado (Zhou M y cols., 2017).

Las Tablas 16 y 17 muestran los resultados agrupados según se asocien a factores de riesgo o protección.

**Tabla 16. Factores de riesgo de conducta suicida.**

SNP	Sexo <sup>1</sup>	Gen	Locus
rs10493377	H	DNAJC6	1p31.3
rs1137101	A, M	LEPR	1p31.3
rs1805134	H	LEPR	1p31.3
rs2167270	M	LEP	7q32.1
rs3806318	H	LEPR	1p31.3

<sup>1</sup>Sexo: A= Ambos, H= Hombres, M= Mujeres

**Tabla 17. Factores de protección de conducta suicida.**

SNP	Sexo <sup>1</sup>	Gen	Locus
rs10493377	M	DNAJC6	1p31.3
rs1076063	A, H	PPARGC1B	5q32
rs12041859	M	ASTN1 y miRNA-488	1q25.2
rs2269657	A	SREBF-2	22q13.2
rs7799039	M	LEP	7q32.1
rs9324026	A, M	miRNA-370	14q32.31

<sup>1</sup>Sexo: A= Ambos, H= Hombres, M= Mujeres

### 7.1.9 Otros hallazgos

La comparación del grupo depresivo sin intento de suicidio (grupo depresivo control) con el grupo de controles sanos arrojó también ciertos resultados estadísticamente significativos que se desglosarán a continuación ya que, aunque toquen tangencialmente a la hipótesis del presente estudio, pudieran

ser relevantes a la ciencia en tanto que serían polimorfismos de riesgo o protección frente al trastorno depresivo mayor.

**rs1052717.** La presencia de este SNP (genotipo A/G vs A/A) se asocia con un menor riesgo, estadísticamente significativo, de padecer trastorno depresivo mayor. Se trata de un polimorfismo del gen del *SREBF-2* cuya relación con trastornos mentales fue un estudio de tensor de difusión en trastorno bipolar. Se vinculó la presencia del rs1052717 con una anisotropía fraccional reducida en diversas estructuras cerebrales (cíngulo, cuerpo calloso, fascículos longitudinales superior e inferior y radiación talámica anterior). Los autores concluyeron que el *SREBF-2* pudiera estar implicado en la integridad de la materia blanca y en los procesos de mielinización del SNC (Poletti S y cols., 2016). Del gen *SREBF-2*, su locus y el cromosoma 22, se ha ampliado información en el apartado correspondiente al otro SNP del *SREBF-2* del que se ha hablado, rs2269657, que, al igual que el actual, sería potencial factor de protección, pero el rs2269657 frente a la conducta suicida en el trastorno depresivo mayor.

**rs8192879.** Las variantes A/G y A/A frente a la de referencia G/G de este polimorfismo se vinculan con un aumento del riesgo de padecimiento de trastorno depresivo mayor. Estos resultados se encuentran igualmente al estratificar por sexos en el grupo de mujeres. Es un polimorfismo del gen que codifica para la colesterol 7-alfa-hidroxilasa (*CYP7A1*), enzima de la familia del citocromo P450. Desempeña un papel fundamental en el balance del colesterol y los ácidos biliares puesto que la 7-alfa-hidroxilación del colesterol es el primer y limitante paso para la biosíntesis de ácidos biliares en el hígado. La deficiencia de esta enzima provoca

hipercolesterolemia. El gen *CYP7A1* se compone de cerca de 10 kb y se localiza en el cromosoma 8q12.1 (Schwarz M y cols., 1996). No hay relación publicada hasta este momento de la *CYP7A1* y los trastornos mentales, pero sí de la banda cromosómica a la que pertenece. En el locus 8q12.1 se encuentran: el gen *CHD*, responsable del síndrome CHARGE, que cursa, entre otros, con retraso madurativo (Jongmans MC y cols., 2006); el gen *XKR4*, relacionado con el TDAH (Lantieri F y cols., 2010); y el *PENK* (que codifica la proteína preproencefalina), con el trastorno bipolar (Ogden CA y cols., 2004). Una mirada más global del cromosoma 8 sí demuestra diversos vínculos con el trastorno depresivo mayor (Holmans P y cols., 2007; Middeldorp CM y cols., 2009).

**rs117102346.** El genotipo de riesgo A/G frente al de referencia G/G se vincula con una disminución del riesgo para padecer un trastorno depresivo mayor. Corresponde a un gen de ARN no codificante, el LOC107986921, sito en el locus 8p21.3. No hay referencia bibliográfica de este SNP y gen. Tampoco del locus en relación con la depresión pero sí con esquizofrenia. En concreto, tanto el gen de respuesta al crecimiento temprano 3 (*EGR-3*) como el *PPP3CC*, que codifica la calcineurina, estarían implicados en su etiología (Gerber DJ y cols., 2003; Zhang R y cols., 2012).

**rs498207.** Este resultado convertiría a la variante polimórfica C/C en lugar de la de referencia T/T en un factor de protección frente a la depresión. Se trata de un polimorfismo del gen del receptor serotoninérgico 2C (*5HTR2C*), ubicado en la banda citogenética Xq23. Si bien no hay estudios entorno a este polimorfismo en enfermedades mentales, el 5-HTR2C es fundamental a la hora de liberar serotonina en el SNC en respuesta al estrés mediado por el eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal (Dinan TG, 1996).

Que el *5HTR2C* esté ligado al X podría explicar en parte la teoría de Cooke y Weathington, quienes suponen que las mujeres tienen unos sistemas de adecuación al estrés más reactivos y, por tanto, estarían más predispuestas que los hombres para desarrollar un trastorno depresivo (Cooke BM, Weathington JM, 2014). Evidentemente, hay otros muchos factores, como el incremento en los niveles de cortisol en mujeres que no se observa en hombres (Herbert J, 2013). Pero, en esta línea, hay estudios que asocian polimorfismos del *5HTR2C* con el trastorno depresivo en mujeres. Tal es el caso del rs6318 (Brummett BH y cols., 2014). Con respecto al locus genético, no se encuentran vínculos con los trastornos depresivos. Sí con el retraso mental (Rejeb I y cols., 2008) y el TDAH (Jiang SD y cols., 2006).

**rs174602.** La presencia del alelo G (G/G) se relaciona con un incremento significativo del riesgo de desarrollar un trastorno depresivo mayor en hombres en comparación con el alelo de referencia A (A/A). Es un polimorfismo del gen de la ácido graso desaturasa 2 (*FADS2*), sito en el cromosoma 11q12.2, gen del cual se ha debatido ampliamente en relación a la depresión. El estudio más reciente, que analiza entre otros este SNP, concluye que no hay asociación entre los polimorfismos de la *FADS2* ni de la *FADS1* y la depresión (Sublette ME y cols., 2016). Otros, por el contrario, sí vinculan una reducida expresión de la *FADS2* con riesgo de trastorno depresivo (McNamara RK y Liu Y, 2011). Y, algo más allá, incluso se apuntan ciertos polimorfismos de este gen en relación con la depresión postparto (Xie L y cols., 2009). Lo que sí está largamente documentado es la relación de los LC-PUFAs, para cuya biosíntesis las FADS son enzimas clave, con la depresión (Lin PY y cols., 2010). La hipótesis más plausible es que una alteración de la actividad de la FADS provoque un desequilibrio en el cociente omega-



6/omega-3 a expensas de una menor producción de omega-3. Y, como se ha demostrado en ciertos estudios, los niveles disminuidos de omega-3 se han relacionado con el trastorno depresivo mayor (De Vriese y cols., 2003; Edwards y cols., 1998; Maes y cols., 1996). Respecto de otras enfermedades mentales, un GWAS vincula un SNP de la *FADS2* con riesgo para el trastorno bipolar (Ikeda M y cols., 2017). Y, del locus, una delección del 11q12.2 con esquizofrenia (Szatkiewicz JP y cols., 2013).

**rs1805134.** Este resultado convertiría a la variante polimórfica C/T en lugar de la de referencia T/T en factor de riesgo de depresión en hombres. Este SNP del *LEPR* se encontraba también en hombres suicidas, aunque para el genotipo C/C. Estos resultados sustentan la relación entre la leptina con la depresión y el suicidio.

**rs300774.** El genotipo G/T frente al de referencia G/G se asocia a protección frente al trastorno depresivo mayor en hombres. Es un polimorfismo de una secuencia intergénica del cromosoma 2p25 cercana al gen de la fosfatasa ácida 1 (*ACPI*). Un estudio de Willour propone este SNP como un factor de riesgo para el suicidio en pacientes bipolares (Willour VL y cols., 2012). Uno reciente de Li y cols., para suicidio en hombres esquizofrénicos, quienes postulan a tenor de los resultados de Willour que el gen de la *ACPI* y, más concretamente, el rs300774, pueden ser biomarcadores transdiagnósticos de los intentos suicidas (Li J y cols., 2017). El gen de la *ACPI* regula la beta-catenina y está implicada en vías de señalización WNT (cuya vía canónica activa el litio). La elevación de la beta-catenina regula la neurogénesis del mismo modo que lo hace el litio. Y la sobreexpresión de la *ACPI*, como se ve en los bipolares suicidas, implica un descenso en los

niveles citoplasmáticos de la beta-catenina, que es el efecto contrario al del carbonato de litio (Wexler EM y cols., 2008; Willour VL y cols., 2012). Por otro lado, hay un vínculo interesante entre esta vía y la leptina, sugiriendo que los genes lipídicos son de capital importancia en el trastorno depresivo y el suicidio. Garza y cols. demostraron que el tratamiento con leptina contrarrestaba la supresión de la neurogénesis del hipocampo inducida por el estrés y el tratamiento con glucocorticoides en un modelo animal de depresión. Y la contrarrestaba activando la vía de señalización de la beta-catenina (Garza JC y cols., 2012). El cromosoma 2 se ha vinculado con el trastorno depresivo en varios estudios (Abkevich V y cols., 2010; Middeldorp CM y cols., 2009). Y también intentos suicidas con la región 2p12 en concreto (Willour VL y cols., 2007; Zubenko GS y cols., 2004). Pero, por centrarse en la banda citogenética del presente SNP, la 2p25.3, hay descrita relación con una microduplicación de un gen de esta banda, el del factor de transcripción 1 de la mielina similar (*MYTIL*) y la esquizofrenia de inicio temprano (Lee Y y cols., 2012).

**rs4790814.** El genotipo de riesgo A/G frente al de referencia G/G se asocia a una protección frente al trastorno depresivo mayor en hombres. Se trata de un SNP del gen *WDR81*, sito en el cromosoma 17p13.3. que codifica una proteína transmembrana de localización principal en el cerebro. Sus mutaciones se han asociado con un síndrome autosómico recesivo consistente en ataxia cerebelosa, retraso mental y desequilibrio (síndrome del desequilibrio 2 o CAMRQ2) (Komara M y cols., 2016). No hay asociación descrita aún entre la depresión y este SNP ni este gen. El locus 17p13.3 se ha visto exclusivamente implicado en anomalías en el desarrollo cerebral (Barros Fontes MI y cols., 2017). Respecto del cromosoma 17, el brazo

largo se ha asociado a depresión en hombres en un estudio (Holmans P y cols., 2007) mientras que con el corto, 17q, hay más evidencia, al vincularse con polimorfismos en el *SLC6A4* (Gutiérrez B y cols., 1998; Middeldorp CM y cols., 2009), *CRHR1* (Ching-López A y cols., 2015) y enzima convertidora de angiotensina 1 (*ACE*) (Baghai TC y cols., 2006).

**rs10493377.** La presencia de la variante A/G se relacionó con un menor riesgo depresivo en mujeres en comparación con el alelo de referencia A (A/A).

Como se ha señalado en el epígrafe precedente, este SNP del *DNAJC6* fue igualmente significativo como factor de protección en mujeres depresivas con intento de suicidio, por lo que, en mujeres, sería un factor de protección no tanto del suicidio como del trastorno depresivo en general.

**rs12041859.** El alelo C (C/C) resultó significativo como factor de protección en mujeres depresivas. Este polimorfismo, correspondiente al gen *ASTN1* y miR488, se encontró también en las mujeres con intento de suicidio, por lo que sería un factor de protección no tanto del suicidio como del trastorno depresivo en general.

La Tabla 18 y la Tabla 19 sintetizan estos datos según se puedan asociar a factores de riesgo o protección, respectivamente, para el trastorno depresivo mayor.

**Tabla 18. Factores de riesgo de trastorno depresivo mayor**

SNP	Sexo <sup>1</sup>	Gen	Locus
rs174602	H	FADS2	11q12.2
rs1805134	H	LEPR	1p31.3
rs8192879	A, M	CYP7A1	8q12.1

<sup>1</sup>Sexo: A= Ambos, H= Hombres, M= Mujeres

**Tabla 19. Factores de protección de trastorno depresivo mayor**

SNP	Sexo <sup>1</sup>	Gen	Locus
rs10493377	M	DNAJC6	1p31.3
rs1052717	A	SREBF-2	7q32.1
rs117102346	A	ARNnc	8p21.3
rs12041859	M	ASTN1y miRNA-488	1q25.2
rs300774	H	ACP1	2p25
rs4790814	H	WDR81	17p13.3
rs498207	A	5HTR2C	Xq23

<sup>1</sup>Sexo: A= Ambos, H= Hombres, M= Mujeres

#### 7.1.10 Metabolismo lipídico como endofenotipo de la conducta suicida

Según los criterios descritos por Gottesman y Gould para los endofenotipos no puede aseverarse a la luz de los resultados del presente estudio que las alteraciones genéticas del metabolismo lipídico constituyan un endofenotipo en sí del comportamiento suicida. No puede afirmarse porque con el diseño del estudio no se pueden demostrar cuatro de estos cinco criterios (los tocantes a la heredabilidad, para los cuales harían falta estudios familiares):

- Está asociado al trastorno en la población.
- Es heredable (un 20% o más).
- Es independiente del estado (se manifiesta tanto en los que tienen el trastorno activo como en los que no lo está)
- Tiene un carácter familiar (la enfermedad y el endofenotipo se cosegregan)
- Se encuentra en los familiares no afectados con más frecuencia que en la población general (Gottesman y Gould, 2003)

No obstante, sería interesante que hubiera futuras líneas de investigación que replicaran los datos de

este estudio e incluyeran más genes del locus 1p31.3 porque, de resultar significativos como en el actual y de comprobarse el carácter familiar y hereditario, sí podría considerarse entonces como endofenotipo en sí.

### 7.2 Hallazgos concordantes con el conocimiento científico

Se vincula de forma indiscutible la importancia de los lípidos en el SNC. Aparte de por las razones neurobiológicas expuestas en el apartado introductorio (componentes indispensables de membranas celulares, sinaptogénesis, transducción de señales), la implicación de los lípidos en la conducta humana podría entenderse también desde una perspectiva psicobiológica evolucionista (Mysterud y Poleszynski, 2003). Es muy posible que el comportamiento de nuestros más primitivos ancestros respondiera mayormente a la llamada de la biología. Y, como ante otras vicisitudes, el hambre era un factor primordial que desencadenaba la lucha por la vida. Es factible que cuanto más bajos estuvieran, bien en sangre, bien en el SNC, los niveles de colesterol y ácidos grasos; también la leptina, mediando además como timbre de alarma de carestía, se despertaran comportamientos más agresivos en pos del nutriente, tanto a la hora de cazar una pieza como quizá eliminando a lo que/quien se interpusiera. Al final se trata de un mecanismo adaptativo para devolver la homeostasis a un organismo que se siente privado de un determinado nutriente. Pero ese remanente antaño adaptativo ha podido arrastrarse y hoy lo observamos desencadenando otros comportamientos agresivos como, hacia uno mismo, es el suicidio, quién sabe si explicados, al menos en parte, por alteraciones en la leptina, el colesterol y los ácidos grasos.

En el grupo pacientes con intentos de suicidio se encontró un porcentaje significativamente mayor de mujeres, como está ampliamente descrito (Rich CL y cols., 1988). Asimismo hubo significación estadística en este mismo grupo al estratificar por edad, resultando que había una mayor proporción de pacientes jóvenes que en los controles depresivos (50,2% vs 27,2%) (McGirr A y cols., 2008).

Igualmente se encontraron diferencias significativas en el grupo de pacientes suicidas para la historia previa de abuso físico y/o sexual. Este hallazgo concuerda con el meta-análisis de Zatti y cols. sobre los estudios prospectivos de la última década. Encuentran una OR de 3,73 para la conducta suicida en pacientes con historia de abuso sexual y de 4,11 en abuso físico (Zatti C y cols., 2017).

Centrado el foco en SNPs, respecto del rs1137101, el estudio de Reis y cols. tampoco encontró asociación entre este polimorfismo y el trastorno depresivo. En nuestro estudio este polimorfismo del *LEPR* sería factor de riesgo para la conducta suicida de pacientes depresivos, no para el trastorno depresivo en sí. También sería factor de riesgo, específicamente, en el subgrupo de mujeres deprimidas, hecho concordante con el hallazgo de niveles bajos de leptina en LCR e intentos de suicidio en mujeres deprimidas (Westling S y cols., 2004). El resto de polimorfismos significativos de este estudio del *LEPR* que se han asociado a la conducta suicida, aunque aparentemente son novedosos para la ciencia, son congruentes con la relación entre leptina y/o *LEPR* y suicidio previamente rubricada en la literatura (Eikelis y cols., 2006; Lalovic y cols., 2010; Westling S y cols., 2004).

Al igual que se concluye en estudios previos, los resultados obtenidos en el presente, sugieren que no hay un locus genético que contribuya definitivamente

al riesgo de padecimiento de trastorno depresivo mayor, sino que hay múltiples loci implicados y que algunos parecen ser sexo-dependientes (Holmans P y cols., 2007).

### 7.3 Hallazgos discordantes con el conocimiento científico hasta la fecha

Respecto del rs174602 hay un estudio previo que desestima su relación con el trastorno depresivo. No obstante, en su discusión aceptan que pueda haber subgrupos de pacientes depresivos en quienes los SNPs estudiados tengan un efecto más profundo sobre los LC-PUFA. Por otra parte, se trataba de una muestra más heterogénea que la del presente estudio (Sublette ME y cols., 2016). Además, hay dos estudios que sí vinculan, no el SNP pero sí el gen, *FADS2*, con riesgo de trastorno depresivo (McNamara RK y Liu Y, 2011; Xie L y cols., 2009). El rs300774 se ha vinculado en este estudio con un menor riesgo de desarrollar trastorno depresivo sin actos suicidas, mientras que en la literatura se había relacionado con los intentos suicidas de pacientes bipolares y esquizofrénicos, mediante la sobreexpresión del gen de la *ACPI* (Li J y cols., 2017; Willour VL y cols., 2012). La explicación podría estar en que el genotipo de riesgo hallado en estos otros estudios no es G/T, como en el presente, entendiéndose entonces que el alelo G/T podría provocar una infraexpresión del *ACPI* con la consiguiente protección frente al trastorno afectivo.

### 7.4 Hallazgos novedosos

Este estudio abre nuevas vías de investigación acerca de la genética de la conducta suicida en tanto que ha relacionado con la misma ciertos polimorfismos que no parece que estuvieran documentados hasta la fecha: rs1076063, rs2269657 y rs9324026 vinculados a una protección frente a los actos suicidas de pacientes depresivos de

ambos sexos; y el rs1137101, como factor de riesgo. Estratificando por sexos, se encuentra también, aparentemente por vez primera en la literatura, que el rs1076063 se asocia a una protección frente al suicidio en hombres aquejados de trastorno depresivo mayor, mientras que el rs10493377, rs1805134 y rs3806318 predispondrían para riesgo suicida. En mujeres deprimidas se han vinculado de forma novedosa al rs10493377, rs12041859, rs7799039 y rs9324026 con una protección frente a los actos suicidas mientras que el rs1137101 y rs2167270 incrementarían el riesgo.

Sería igualmente inédito el vínculo de la conducta suicida con los genes contenedores de estos SNPs: *PPARGC1B*, *SREBF-2*, *DNAJC6* y *ASTN1* y con los miRNAs 370 y 488.

De los loci, hay que resaltar, sobre todo de cara a futuras hipótesis, que la banda citogenética 1p31.3 es la que acumula el mayor número de polimorfismos significativos de este estudio. Ahí se encuentran el *LEPR* y el *DNAJC6*. Hay que destacar de forma muy reseñable, aunque no se trate de los polimorfismos, genes ni microRNA plasmados en esta tesis, que existe un estudio que vincula una down regulación del miRNA 101, localizado en esta banda citogenética 1p31.3 con el suicidio en pacientes depresivos (Smalheiser NR y cols., 2012), lo que dirige aún más si cabe el foco hacia futuros estudios citogenéticos sobre este locus.

Respecto al trastorno depresivo mayor sin actos suicidas, los hallazgos que se asocian posiblemente por vez primera son: rs10493377 y gen *DNAJC6*; rs1052717 y gen *SREBF-2*; rs117102346; rs12041859 y gen *ASTN1* y miRNA-488; rs300774; rs4790814 y gen *WDR81*; y rs498207 como factores de protección frente al trastorno depresivo mayor. Y rs8192879 y gen *CYP7A1*; y rs1805134, como factores de riesgo.

## **7.5 Relevancia**

La gran mayoría de los estudios del suicidio coinciden en señalar la importancia que tiene controlar para edad, sexo y consumo de sustancias, ya que pueden actuar como factores de confusión (Fiori y Turecki, 2010). En este estudio se llevó a cabo ese ajuste, además de para diagnóstico de psicosis y de ansiedad.

Una de las importantes fortalezas de este estudio fue que la muestra estuvo compuesta por pacientes con depresión unipolar, ya que hay ciertos estudios que destacan el posible factor de confusión que supone el incluir también depresiones bipolares (Ghaemi y cols., 2000).

Es igualmente destacable la comparación entre un grupo control, otro de casos depresivos y el de casos depresivos con intento de suicidio. La mayoría de los estudios hacen una comparación directa de casos-contróles y lo señalan como una limitación a subsanar (Beautrais y cols., 1996). De hecho, se ha apuntado que la población suicida con trastorno depresivo mayor es un grupo bien homogéneo y que la comparación de un grupo tal con otro compuesto sólo por depresivos sin suicidio podría ayudar a discriminar los genes que están relacionados específicamente con el suicidio más allá de la psicopatología (Lalovic y cols., 2010). Abundando más en este sentido, Fiori y Turecki explican que demostrar que el suicidio se segrega independientemente de la psicopatología es un reto metodológico. Que normalmente los estudios se conducen de tres maneras, comparativamente hablando. Una, agrupando toda la población suicida independientemente de la psicopatología subyacente y compararlos con un grupo control sano. Otra estrategia es hacer diferentes grupos según el diagnóstico en el eje I y compararlos con un grupo de controles sanos. La última se trata de, dentro de

cada grupo psicopatológico, separar los suicidas de los que no lo son. Ésta, señalan, sería la mejor estrategia para controlar para psicopatología y estudiar la genética del suicidio de manera independiente (Fiori y Turecki, 2010). Y éste es el diseño que se ha llevado a cabo en el presente estudio.

Aunque en último lugar, es casi lo más esencial en tanto que útil para el paciente, hay que destacar la implicación preventiva que pueden tener los resultados del presente estudio de replicarse en el futuro. Estas alteraciones serían un factor más a considerar dentro de la diátesis del comportamiento suicida para mejorar los ya exitosos modelos de prevención del suicidio (Hampton, 2010).

## **7.6 Limitaciones**

### **7.6.1 Métodos**

Una de las principales limitaciones de esta tesis es el diseño transversal que, al contrario que los estudios prospectivos -dotados de mayores requerimientos metodológicos y de seguimiento-, no permite obtener valores predictivos. Con todo y con eso, el estudio que se presenta puede suponer una útil orientación preliminar para, a partir de estos hallazgos, llevar a cabo estudios longitudinales.

#### **7.6.1.1 Sesgos**

Un aspecto que podría suponer un sesgo de selección a la hora de generalizar los resultados a la población general, y suicida en particular, es que el presente estudio, como la mayoría en este campo, se realizó en pacientes con intentos suicidas en lugar de en suicidios consumados (Fiedorowicz y cols., 2007). Parece que estos últimos sí serían un grupo más homogéneo genéticamente hablando (Engelberg, 1992).

La muestra estuvo compuesta sólo por tentativas de suicidio atendidas en

urgencias de hospital general público (excluidas tentativas sin atención sanitaria, atendidas por atención primaria sin derivación a hospital general y atención por centros privados). Por tanto, aunque se corresponde con la realidad asistencial del hospital psiquiátrico, se corre el riesgo del sesgo de selección.

### 7.6.1.2 Análisis

La cantidad de datos que se obtienen de los estudios de polimorfismos genéticos son inmensos. Al ser muy restrictivas las tasas para evitar falsos positivos, se pueden quedar fuera muchos otros resultados positivos que sí lo son. Por tanto, son estudios muy susceptibles de errores tipo II. Incluso en muestras homogéneas relativamente grandes. Un ejemplo significativo es el de un estudio finés de 2000 familias con esquizofrenia. Se detectó una heredabilidad del trastorno del 54%. Sin embargo, a pesar de los 317.000 SNPs estudiados y de perfilar tanto el genoma que se pudo hasta catalogar a cada individuo por su pueblo de origen, no se encontró locus para la esquizofrenia que ofreciera significación estadística suficiente (Marchini y cols., 2005).

Aunque la relación entre los trastornos depresivos y el suicidio está claramente demostrada, la ideación, el comportamiento o el suicidio consumado no deben considerarse patognomónicos de éstos. Únicamente el 15% de los pacientes depresivos materializarán un suicidio (Boardman y cols., 2001) y el porcentaje de pacientes depresivos entre fallecidos por suicidio se encuentra entorno al 40% (Oquendo y cols., 2001). Sin duda pues, el suicidio está influenciado por otros factores de difícil sistematización en las muestras poblacionales (estresantes puntuales, por ejemplo). Por tanto las conclusiones que se alcancen tanto entorno al suicidio como a la depresión no deberían unificarse como un mismo ente.

Todos estos hallazgos ilustran la dificultad inherente al estudio de la suicidalidad. Otra muestra de ello, por ejemplo, es que mientras que, de modo intuitivo se pensaría que la ideación suicida alertaría de un posible riesgo de intento suicida y posterior suicidio consumado, esta asociación no se ha visto plasmada (Young y Coryell, 2005). Un estudio prospectivo de 785 pacientes con trastornos afectivos a 21 años demostró que, mientras que el suicidio consumado fue más frecuente en pacientes con historia de intentos suicidas previos frente a pacientes que no la tenían (8.5% versus 3.5%), la gran mayoría de las materializaciones suicidas fueron hechas en pacientes sin historia de intentos previos (Coryell y Young, 2005).

### 7.7 Futuros estudios y nuevas hipótesis

Estudios que repliquen estos hallazgos y con muestras más grandes darían continuidad a las hipótesis novedosas encontradas respecto de los factores asociados a la conducta suicida.

Sería recomendable el diseño de estudios prospectivos para el seguimiento de aquellos pacientes en riesgo teórico de cometer un acto suicida y de incorporar estos factores como diátesis en los modelos de prevención del suicidio.

Realizar estudios en otros trastornos mentales, para comprobar si son polimorfismos sólo ligados al comportamiento suicida de pacientes depresivos o algo más generalizable al suicidio sin importar la enfermedad subyacente.

Las hipótesis futuras que puede alentar este estudio van por dos vías.

- Investigación genética. En concreto la banda citogenética 1p31.3, donde se ubican los ya comentados genes *LEPR* y *DNAJC6* con resultados significativos asociados a la conducta suicida, y el *PDE4B* y *NFIA*, implicados en otras

enfermedades mentales y del neurodesarrollo, puede ser un locus de relevancia.

- Aplicación de estos resultados a la práctica clínica; terapéutica en concreto ya que la revisión más reciente y exhaustiva acerca de los tratamientos con leptina postula que, aparte de la utilidad ya aprobada por la FDA en síndromes congénitos de deficiencia de leptina y en lipodistrofias generalizadas, pueden ser útiles en pacientes depresivos (Paz-Filho y cols., 2015). Además, hay estudios de neuroimagen que demostraron un aumento de la sustancia gris en el gyrus cingular anterior, lóbulo parietal, cerebelo (Matochik y cols., 2005) y mitad posterior del tálamo izquierdo (London y cols., 2011) tras tratamientos con leptina. Podría considerarse, por tanto, como tratamiento al menos adyuvante en pacientes depresivos con conducta suicida.

Respecto de la leptina, además, realizar estudios específicos para identificar el funcionamiento específico de sus seis isoformas y cuál/es de ellas son las más relevantes a nivel comportamental, anímico y suicida tanto a nivel etiológico, como terapéutico y preventivo.

### 8 CONCLUSIONES

1. Los lípidos, como el colesterol y los ácidos grasos, son componentes indispensables del sistema nervioso central, con funciones fundamentales e indiscutibles en el neurodesarrollo. Hay alteraciones en los mismos que se han vinculado de una manera u otra con el padecimiento de trastornos afectivos y la conducta suicida, por lo que se ha decidido estudiar el posible papel de polimorfismos genéticos del metabolismo lipídico en la conducta suicida de pacientes diagnosticados de trastorno depresivo mayor.
2. Los polimorfismos relacionados con riesgo suicida fueron los siguientes: del gen *LEPR*, situado en el locus 1p31.3, el rs1137101 en ambos sexos y, estratificando, también en mujeres; y el rs1805134 y rs3806318, en hombres. Del gen *DNAJC6*, situado en el locus 1p31.3, el polimorfismo rs10493377 en hombres. Del gen *LEP*, locus 7q32.1, el rs2167270 en mujeres.
3. Los polimorfismos relacionados con protección frente al suicidio fueron: del gen *SREBF-2* situado en el locus 22q13.2, el rs2269657 en ambos sexos. Perteneciente al miRNA-370, locus 14q32.31, el rs9324026 en ambos sexos y, estratificando, también en mujeres. Del gen *PPARGC1B* con locus 5q32, el rs1076063 en ambos sexos y, estratificando, también en hombres. Del gen *DNAJC6*, locus 1p31.3, el rs10493377 en mujeres. Del gen *ASTNI* y miRNA-488, sito en el locus 1q25.2, el rs12041859 en mujeres. Perteneciente al gen *LEP*, en la banda citogenética 7q32.1, el rs7799039 en mujeres.
4. Se encontró un efecto dimórfico sexual con el polimorfismo rs10493377 del gen *DNAJC6*, locus 1p31.3, que actuaría como factor de riesgo para la conducta suicida en varones mientras que serviría de factor de protección ante la misma en mujeres.
5. Sería muy recomendable que la investigación futura sobre la conducta suicida incluyera estudios prospectivos y ensayos clínicos para poder realizar el seguimiento y la prevención de pacientes en teórico riesgo de suicidio. Así podrían obtenerse herramientas predictivas y de pronóstico que redundaran en una mejor práctica clínica, tratamientos más efectivos y personalizados y, desde luego, reducir las tasas de suicidio.



6. El locus cromosómico 1p31.3 es una región de interés para la investigación futura de la conducta suicida. Además de contener los genes *LEPR* y *DNAJC6*, con polimorfismos que la presente tesis relaciona significativamente con la conducta suicida, también da asiento a otros dos genes relacionados con el neurodesarrollo y las enfermedades neuropsiquiátricas, el *PDE4B* y el *NFIA*.
7. La leptina puede desempeñar un papel muy relevante en la conducta suicida. Se necesitan estudios que repliquen los datos de esta tesis, por un lado, y estudios que investiguen las funciones y la biología de las seis isoformas de la leptina, por otro. Demostrar si hay un vínculo firme con la conducta suicida, cómo y por qué. Y, finalmente, considerarlo como un agente terapéutico para un tipo determinado de pacientes.

## 9 MATERIAL COMPLEMENTARIO

**Tabla 20. SNPs no significativos en pacientes depresivos con intento de suicidio de ambos sexos**

SNP	Cromosoma	Posición <sup>1</sup>	MAF <sup>2</sup>	HWE <sup>3</sup>	Genotipo de referencia	Genotipo de riesgo	Odds Ratio <sup>4</sup>	IC 95% <sup>5</sup>	p
rs1023649	8	58.507.859	60,4	0,17	A/A	A/G G/G	0,855 0,841	0,542-1,349 0,459-1,54	0,5 0,574
rs10493377	1	65.413.569	54,5	0,94	A/A	A/G G/G	0,909 0,889	0,562-1,47 0,489-1,615	0,697 0,698
rs1052717	22	41.885.425	51,3	0,34	A/A	A/G G/G	0,737 1,25	0,445-1,218 0,711-2,197	0,234 0,438
rs1076063	5	149.732.632	90,5	0,39	A/A	T/T	1,366	0,2-9,311	0,75
rs1137100	1	65.570.758	75,1	0,77	A/A	A/G G/G	1,222 0,977	0,791-1,888 0,385-2,476	0,366 0,961
rs1137101	1	65.592.830	60,2	1	A/A	G/G	1,895	0,992-3,621	0,053
rs12041859	1	177.029.171	74,8	0,44	T/T	C/T C/C	0,816 0,811	0,524-1,269 0,336-1,954	0,367 0,64
rs13702	8	19.966.981	67,3	0,29	A/A	A/G G/G	0,958 0,581	0,62-1,48 0,26-1,299	0,846 0,186
rs174537	11	61.785.208	68,3	0,50	G/G	G/T T/T	0,911 0,742	0,585-1,418 0,357-1,544	0,68 0,425
rs174547	11	61.803.311	68,5	0,61	T/T	C/T C/C	0,952 0,711	0,614-1,475 0,34-1,486	0,825 0,364
rs174556	11	61.813.163	73,8	0,57	C/C	C/T T/T	0,88 0,892	0,567-1,366 0,375-2,125	0,57 0,797
rs174568	11	61.826.344	68,5	0,50	C/C	C/T T/T	0,918 0,687	0,592-1,423 0,328-1,438	0,702 0,319
rs174570	11	61.829.740	84,3	0,50	C/C	C/T T/T	0,65 1,329	0,398-1,062 0,375-4,709	0,085 0,659
rs174583	11	61.842.278	64,4	0,64	C/C	C/T T/T	0,964 0,737	0,621-1,496 0,37-1,467	0,869 0,385
rs174589	11	61.848.331	80,6	0,25	G/G	C/G C/C	1,102 0,373	0,698-1,74 0,109-1,284	0,677 0,118
rs174602	11	61.856.942	75	0,50	A/A	A/G G/G	0,777 1,335	0,5-1,209 0,545-3,27	0,263 0,527
rs174620	11	61.862.275	54,8	0,88	T/T	C/T C/C	1,321 1,101	0,809-2,157 0,604-2,008	0,266 0,754
rs174627	11	61.869.994	87,6	0,40	C/C	C/T	0,907	0,553-1,488	0,7
rs17669	18	58451261	79,7	0,50	A/A	A/G G/G	1,135 1,281	0,724-1,78 0,458-3,58	0,58 0,637
rs2072114	11	61.837.743	86,7	0,16	A/A	A/G G/G	0,597 2,937	0,355-1,005 0,584-14,76	0,052 0,191
rs2076072	1	177.025.102	87,6	1	G/G	A/G A/A	1,368 1,707	0,827-2,262 0,334-8,713	0,223 0,52
rs2167270	7	128.241.296	67,3	0,41	G/G	A/G A/A	1,048 1,613	0,666-1,65 0,838-3,104	0,838 0,153
rs2267439	22	41.841.765	72,1	0,18	T/T	C/T C/C	1,431 1,286	0,929-2,206 0,56-2,955	0,104 0,554
rs2267443	22	41.892.450	55,9	0,42	G/G	A/G A/A	0,698 0,91	0,433-1,124 0,513-1,613	0,139 0,746
rs2269657	22	41.868.265	73,6	0,04	G/G	T/T	1,59	0,724-3,491	0,248

## Relación entre la conducta suicida del trastorno depresivo mayor con marcadores genéticos de lípidos

SNP	Cromosoma	Posición <sup>1</sup>	MAF <sup>2</sup>	HWE <sup>3</sup>	Genotipo de referencia	Genotipo de riesgo	Odds Ratio <sup>4</sup>	IC 95% <sup>5</sup>	p
rs2524299	11	61.837.310	85,9	0,55	A/A	A/T T/T	0,734 1,373	0,447-1,205 0,288-6,56	0,222 0,691
rs285	8	19.957.678	50,1	0,94	T/T	C/T T/T	0,772 0,882	0,467-1,276 0,494-1,576	0,313 0,673
rs300774	2	112.496	77,6	1	G/G	G/T T/T	1,348 0,548	0,872-2,084 0,179-1,674	0,178 0,291
rs326	8	19.961.928	65	0,04	A/A	A/G G/G	0,938 0,675	0,602-1,464 0,31-1,468	0,779 0,321
rs328	8	19.962.213	87,1	0,87	C/C	C/G G/G	0,777 0,574	0,467-1,292 0,082-4,02	0,331 0,576
rs3806318	1	65.419.674	74,5	0,92	A/A	A/G G/G	1,078 0,39	0,7-1,662 0,144-1,058	0,732 0,064
rs3807348	7	130.496.266	58,1	0,71	A/A	A/G G/G	1,001 1,051	0,626-1,601 0,57-1,938	0,995 0,874
rs3808607	8	58.500.365	58,6	0,50	T/T	G/T G/G	0,84 0,957	0,529-1,333 0,525-1,743	0,459 0,885
rs41287082	5	149.732.737	83,5	0,01	T/T	G/T G/G	0,804 0,665	0,504-1,28 0,069-6,401	0,357 0,724
rs4652220	1	177.027.817	61,9	1	T/T	C/T C/C	0,915 0,65	0,574-1,459 0,333-1,271	0,709 0,208
rs4790814	17	1.718.883	53,1	0,28	G/G	A/G A/A	1,038 1,013	0,64-1,684 0,566-1,812	0,881 0,966
rs526126	11	61.857.413	79,7	0,65	C/C	C/G G/G	1,081 0,853	0,689-1,695 0,314-2,318	0,735 0,755
rs7007797	8	20.019.459	87,8	0,61	T/T	G/T G/G	0,732 0,598	0,43-1,246 0,1-3,58	0,25 0,573
rs7016529	8	19.949.120	97,8	0,30		C/T	1,027	0,376-2,8	0,959
rs7799039	7	128.238.730	59,3	0,60	G/G	A/G A/A	0,894 0,649	0,569-1,406 0,339-1,242	0,629 0,191
rs8076112	17	1.708.905	85,2	0,15	A/A	A/C C/C	0,603 1,227	0,354-1,025 0,358-4,207	0,062 0,745
rs8192879	8	58.491.017	62,2	0,001	G/G	A/G A/A	1,082 1,766	0,68-1,722 0,982-3.174	0,74 0,058
rs9324026	14	100.911.399	58,7	0,76	A/A	G/G	1,015	0,566-1,82	0,96
rs9436299	1	65.427.205	70,3	0,79	A/A	A/C C/C	1,073 0,816	0,694-1,66 0,372-1,789	0,752 0,612
rs968567	11	61.828.092	87,3	0,74	G/G	A/G A/A	1,161 0,104	0,71-1,898 0,006-1,801	0,553 0,12
rs99780	11	61.829.161	65,1	0,69	C/C	C/T T/T	0,892 0,856	0,574-1,387 0,437-1,677	0,612 0,651
rs117102346	8	19.900.856	96,3	0,61	G/G	A/G	0,752	0,309-1,831	0,531
rs4243981	X	114.822.235	84,5	0	C/C	C/T T/T	1,142 1,239	0,618-2,112 0,576-2,663	0,672 0,584
rs4512568	X	114.825.558	84,7	0	T/T	C/T C/C	1,144 1,321	0,618-2,116 0,612-2,852	0,669 0,478
rs498207	X	114.583.649	61,5	0	T/T	C/T C/C	0,999 1,03	0,582-1,714 0,589-1,8	0,998 0,918

<sup>1</sup>Posición: del SNP según la base de datos del NCBI

<sup>2</sup>MAF: Minor allele frequency (%)

<sup>3</sup>HWE: p del test de equilibrio de Hardy-Weinberg en controles

<sup>4</sup>Odds Ratio: modelo de regresión logística ordinal ajustado para edad, sexo, diagnósticos de ansiedad y de consumo de sustancias

<sup>5</sup>IC 95%: Intervalo de confianza del Odds Ratio al 95%

## MATERIAL COMPLEMENTARIO

**Tabla 21. SNPs no significativos en hombres depresivos con intento de suicidio**

SNP	Cromosoma	Posición <sup>1</sup>	MAF <sup>2</sup>	HWE <sup>3</sup>	Genotipo de referencia	Genotipo de riesgo	Odds Ratio <sup>4</sup>	IC 95% <sup>5</sup>	p
rs1023649	8	58.507.859	61,5	0,15	A/A	A/G G/G	0,669 0,53	0,325-1,375 0,202-1,393	0,274 0,198
rs10493377	1	65.413.569	53,5	0,91	A/A	G/G	1,569	0,561-4,388	0,391
rs1052717	22	41.885.425	52,7	0,67	A/A	A/G G/G	0,841 1,568	0,375-1,887 0,636-3,862	0,675 0,328
rs1137100	1	65.570.758	90,8	0,34	A/A	A/G	1,047 0,597	0,521-2,105 0,14-2,548	0,897 0,486
rs1137101	1	65.592.830	74,4	0,07	A/A	A/G G/G	1,43 2,404	0,667-3,066 0,929-6,219	0,358 0,07
rs12041859	1	177.029.171	58,9	0,45	T/T	C/T C/C	1,698 2,387	0,845-3,413 0,741-7,683	0,137 0,145
rs13702	8	19.966.981	74,8	0,09	A/A	A/G G/G	1,176 0,155	0,597-2,315 0,018-1,353	0,639 0,092
rs174537	11	61.785.208	66,7	0,20	G/G	G/T T/T	1,292 1,242	0,64-2,61 0,395-3,901	0,475 0,711
rs174547	11	61.803.311	69,3	0,33	T/T	C/T C/C	1,42 1,249	0,71-2,842 0,396-3,943	0,322 0,705
rs174556	11	61.813.163	69,3	0,33	C/C	C/T T/T	1,244 1,445	0,624-2,478 0,389-5,359	0,535 0,582
rs174568	11	61.826.344	74,6	0,89	C/C	C/T T/T	1,305 1,114	0,653-2,609 0,353-3,522	0,451 0,854
rs174570	11	61.829.740	69,3	0,27	C/C	C/T T/T	0,721 1,293	0,327-1,59 0,18-9,317	0,418 0,798
rs174583	11	61.842.278	85,2	0,41	C/C	C/T T/T	1,253 1,225	0,618-2,543 0,43-3,49	0,532 0,705
rs174589	11	61.848.331	65,3	0,36	G/G	C/G C/C	1,577 0,883	0,789-3,151 0,125-6,256	0,198 0,901
rs174602	11	61.856.942	81	0,86	A/A	A/G G/G	0,795 1,278	0,393-1,609 0,323-5,061	0,523 0,726
rs174620	11	61.862.275	74,7	0,78	T/T	C/T C/C	1,671 1,63	0,747-3,74 0,587-4,521	0,211 0,348
rs174627	11	61.869.994	56,7	0,11	C/C	C/T	1,136	0,511-2,525	0,754
rs17669	18	58451261	89,3	1	A/A	A/G G/G	1,544 0,348	0,766-3,11 0,024-5,069	0,224 0,44
rs1805134	1	65.601.426	80,9	0,50	T/T	C/T	1,718	0,822-3,591	0,15
rs2072114	11	61.837.743	81,5	0,30	A/A	A/G G/G	0,651 3,989	0,281-1,509 0,282-56,47	0,317 0,306
rs2076072	1	177.025.102	87,2	0,48	G/G	A/G A/A	0,686 0,648	0,264-1,783 0,053-7,968	0,44 0,735
rs2167270	7	128.241.296	88,7	0,11	G/G	A/G A/A	0,778 0,65	0,376-1,609 0,198-2,13	0,499 0,476
rs2267439	22	41.841.765	70,8	0,37	T/T	C/T C/C	1,954 2,167	0,954-4,002 0,634-7,404	0,067 0,217
rs2267443	22	41.892.450	70,9	0,26	G/G	A/G A/A	0,625 0,712	0,296-1,318 0,284-1,786	0,217 0,469
rs2269657	22	41.868.265	54,7	0,83	G/G	G/T T/T	0,482 2,201	0,228-1,016 0,584-8,294	0,055 0,244
rs2524299	11	61.837.310	74,8	0,41	A/A	A/T T/T	0,922 1,959	0,418-2,033 0,261-14,714	0,84 0,513
rs285	8	19.957.678	86,3	1	T/T	C/T C/C	0,863 0,633	0,394-1,888 0,247-1,623	0,712 0,341
rs300774	2	112.496	50,1	0,83	G/G	G/T T/T	1,184 0,796	0,584-2,399 0,148-4,267	0,639 0,79
rs326	8	19.961.928	77,7	0,45	A/A	A/G G/G	0,981 0,193	0,488-1,973 0,023-1,605	0,958 0,128
rs328	8	19.962.213	64,4	0,10	C/C	C/G	0,942	0,437-2,031	0,879
rs3806318	1	65.419.674	87,3	0,81	A/A	G/G	0,735	0,153-3,526	0,7
rs3807348	7	130.496.266	73,5	0,28	A/A	A/G G/G	0,972 1,288	0,468-2,02 0,496-3,342	0,939 0,603

## Relación entre la conducta suicida del trastorno depresivo mayor con marcadores genéticos de lípidos

SNP	Cromosoma	Posición <sup>1</sup>	MAF <sup>2</sup>	HWE <sup>3</sup>	Genotipo de referencia	Genotipo de riesgo	Odds Ratio <sup>4</sup>	IC 95% <sup>5</sup>	p
rs3808607	8	58.500.365	59,5	0,74	T/T	G/T G/G	0,803 0,496	0,392-1,645 0,184-1,338	0,55 0,166
rs41287082	5	149.732.737	59,9	0,74	T/T	G/T	0,764	0,354-1,65	0,494
rs4652220	1	177.027.817	83,2	0,05	T/T	C/T C/C	0,758 0,464	0,363-1,58 0,155-1,391	0,459 0,17
rs4790814	17	1.718.883	61,8	0,33	G/G	A/G A/A	0,897 1,233	0,413-1,948 0,51-2,983	0,783 0,642
rs526126	11	61.857.413	53,4	0,17	C/C	C/G G/G	1,284 0,96	0,646-2,553 0,194-4,759	0,476 0,96
rs7007797	8	20.019.459	79,1	1	T/T	G/T	0,869	0,391-1,931	0,73
rs7016529	8	19.949.120	88,2	1		C/T	0,101	0,007-1,463	0,093
rs7799039	7	128.238.730	97,8	1	G/G	A/G A/A	1,985 0,771	0,932-4,228 0,264-2,247	0,075 0,633
rs8076112	17	1.708.905	57	0,59	A/A	A/C C/C	0,763 1,827	0,314-1,857 0,375-8,908	0,552 0,456
rs8192879	8	58.491.017	86	0,02	G/G	A/G A/A	1,328 2,275	0,622-2,836 0,921-5,622	0,464 0,075
rs9324026	14	100.911.399	61,9	0	A/A	A/G G/G	0,505 0,95	0,236-1,079 0,369-2,443	0,078 0,915
rs9436299	1	65.427.205	57,9	0,59	A/A	A/C C/C	0,953 0,883	0,477-1,904 0,258-3,019	0,892 0,842
rs968567	11	61.828.092	71,1	0,70	G/G	A/G	1,594	0,75-3,387	0,225
rs99780	11	61.829.161	87,4	1	C/C	C/T T/T	1,208 1,305	0,595-2,453 0,462-3,687	0,602 0,616
rs117102346	8	19.900.856	65,5	0,42		A/G	0,705	0,174-2,857	0,625
rs4243981	X	114.822.235	95,8	1	C/C	T/T	1,152	0,485-2,735	0,749
rs4512568	X	114.825.558	82,5	0	T/T	C/C	1,244	0,521-2,972	0,623
rs498207	X	114.583.649	83	0	T/T	C/T C/C	1,344 0,816	0,198-9,098 0,407-1,636	0,762 0,567

<sup>1</sup>Posición: del SNP según la base de datos del NCBI

<sup>2</sup>MAF: Minor allele frequency (%)

<sup>3</sup>HWE: p del test de equilibrio de Hardy-Weinberg en controles

<sup>4</sup>Odds Ratio: modelo de regresión logística ordinal ajustado para edad, sexo, diagnósticos de ansiedad y de consumo de sustancias

<sup>5</sup>IC 95%: Intervalo de confianza del Odds Ratio al 95%

**Tabla 22. SNPs no significativos en mujeres depresivas con intento de suicidio**

SNP	Cromosoma	Posición <sup>1</sup>	MAF <sup>2</sup>	HWE <sup>3</sup>	Genotipo de referencia	Genotipo de riesgo	Odds Ratio <sup>4</sup>	IC 95% <sup>5</sup>	p
rs1023649	8	58.507.859	59,5	0,68	A/A	A/G G/G	1,113 1,174	0,61-2,029 0,527-2,613	0,728 0,695
rs10493377	1	65.413.569	55,4	1	A/A	G/G	0,711	0,327-1,545	0,389
rs1052717	22	41.885.425	50,1	0,36	A/A	A/G G/G	0,719 1,154	0,373-1,387 0,554-2,405	0,325 0,702
rs1076063	5	149.732.632	90,3	0,02	A/A	A/T T/T	0,642 1,124	0,297-1,389 0,15-8,398	0,26 0,909
rs1137100	1	65.570.758	75,7	0,18	A/A	A/G G/G	1,38 1,461	0,785-2,425 0,39-5,465	0,263 0,574
rs1137101	1	65.592.830	61,3	0,46	A/A	G/G	1,514	0,617-3,715	0,365
rs13702	8	19.966.981	67,9	0,82	A/A	A/G G/G	0,778 0,899	0,437-1,387 0,345-2,344	0,395 0,828
rs174537	11	61.785.208	67,4	1	G/G	G/T T/T	0,753 0,511	0,421-1,347 0,193-1,353	0,34 0,176
rs174547	11	61.803.311	67,7	1	T/T	C/T C/C	0,761 0,464	0,427-1,354 0,173-1,245	0,352 0,127
rs174556	11	61.813.163	73,1	0,53	C/C	C/T T/T	0,724 0,616	0,406-1,293 0,19-2	0,275 0,42
rs174568	11	61.826.344	67,8	0,91	C/C	C/T T/T	0,76 0,468	0,427-1,351 0,174-1,258	0,35 0,132
rs174570	11	61.829.740	83,4	0,85	C/C	C/T T/T	0,607 1,27	0,323-1,139 0,233-6,919	0,12 0,783
rs174583	11	61.842.278	63,6	0,91	C/C	C/T T/T	0,838 0,521	0,472-1,488 0,207-1,309	0,547 0,165
rs174589	11	61.848.331	80,2	0,20	G/G	C/G C/C	0,846 0,271	0,456-1,568 0,059-1,252	0,595 0,095
rs174602	11	61.856.942	75,2	0,18	A/A	A/G G/G	0,779 1,265	0,439-1,382 0,385-4,161	0,393 0,699
rs174620	11	61.862.275	53	0,23	T/T	C/T C/C	1,102 0,928	0,584-2,079 0,438-1,966	0,764 0,845
rs174627	11	61.869.994	86,1	0,30	C/C	C/T	0,822	0,437-1,544	0,542
rs17669	18	58451261	78,5	0,88	A/A	A/G G/G	0,943 1,872	0,521-1,706 0,564-6,211	0,846 0,305
rs1805134	1	65.601.426	82,4	0,61	T/T	C/T C/C	1,292 0,472	0,703-2,375 0,085-2,624	0,409 0,391
rs2072114	11	61.837.743	86,3	0,30	A/A	A/G G/G	0,584 2,27	0,296-1,151 0,283-18,21	0,12 0,44
rs2076072	1	177.025.102	86,6	0,20	G/G	A/G	1,825	0,984-3,384	0,056
rs2167270	7	128.241.296	64,1	1	G/G	A/G	1,244	0,686-2,254	0,473
rs2267439	22	41.841.765	73,2	0,45	T/T	C/T C/C	1,267 1,065	0,724-2,22 0,339-3,35	0,407 0,914
rs2267443	22	41.892.450	57,1	0,36	G/G	A/G A/A	0,722 1,01	0,386-1,352 0,48-2,125	0,309 0,978
rs2269657	22	41.868.265	72,5	0,04	G/G	G/T T/T	0,576 1,354	0,314-1,055 0,512-3,583	0,074 0,541
rs2524299	11	61.837.310	85,6	0,42	A/A	A/T T/T	0,677 0,802	0,355-1,292 0,064-10,01	0,237 0,864
rs285	8	19.957.678	50,4	0,69	T/T	C/T T/T	0,548 0,631	0,287-1,048 0,295-1,352	0,069 0,236
rs300774	2	112.496	77,5	0,48	G/G	G/T T/T	1,546 0,427	0,878-2,721 0,09-2,015	0,131 0,282

## Relación entre la conducta suicida del trastorno depresivo mayor con marcadores genéticos de lípidos

SNP	Cromosoma	Posición	MAF	HWE	Genotipo de referencia	Genotipo de riesgo	OR	IC 95%	p
rs326	8	19.961.928	65,5	0,26	A/A	A/G G/G	0,858 1,002	0,48-1,534 0,392-2,563	0,606 0,996
rs328	8	19.962.213	86,9	1	C/C	C/G G/G	0,656 1,24	0,331-1,303 0,119-12,86	0,229 0,857
rs3806318	1	65.419.674	75,5	0,35	A/A	A/G G/G	0,681 0,307	0,38-1,22 0,084-1,126	0,197 0,075
rs3807348	7	130.496.266	56,8	0,92	A/A	A/G G/G	0,943 0,866	0,503-1,77 0,385-1,948	0,856 0,728
rs3808607	8	58.500.365	57,5	0,61	T/T	G/T G/G	0,9 1,437	0,487-1,664 0,653-3,16	0,738 0,368
rs41287082	5	149.732.737	83,7	0,20	T/T	G/T G/G	0,85 0,944	0,47-1,536 0,075-11,84	0,59 0,964
rs4652220	1	177.027.817	62	0,44	T/T	C/T C/C	1,027 0,799	0,556-1,897 0,337-1,893	0,933 0,61
rs4790814	17	1.718.883	52,9	0,84	G/G	A/G A/A	1,222 0,882	0,65-2,298 0,401-1,943	0,533 0,756
rs526126	11	61.857.413	80,4	0,53	C/C	C/G G/G	1,015 0,823	0,554-1,861 0,227-2,983	0,961 0,767
rs7007797	8	20.019.459	87,5	0,49	T/T	G/T G/G	0,635 1,197	0,308-1,307 0,124-11,58	0,218 0,877
rs7016529	8	19.949.120	97,8	0,17		C/T	2,595	0,729-9,234	0,141
rs7799039	7	128.238.730	61,4	0,91	G/G	A/A	0,66	0,283-1,541	0,337
rs8076112	17	1.708.905	84,6	1	A/A	A/C C/C	0,537 0,557	0,275-1,047 0,072-4,291	0,068 0,574
rs8192879	8	58.491.017	62,5	0,09	G/G	A/G A/A	0,997 1,504	0,547-1,819 0,686-3,298	0,993 0,308
rs9324026	14	100.911.399	59,4	0,30	A/A	G/G	0,975	0,458-2,075	0,948
rs9436299	1	65.427.205	69,5	1	A/A	A/C C/C	1,179 0,838	0,667-2,084 0,302-2,326	0,572 0,734
rs968567	11	61.828.092	87,1	0,51	G/G	A/G	0,966	0,5-1,864	0,917
rs99780	11	61.829.161	64,8	0,91	C/C	C/T T/T	0,77 0,634	0,433-1,37 0,258-1,557	0,374 0,32
rs117102346	8	19.900.856	96,8	1	G/G	A/G	0,743	0,232-2,376	0,616
rs4243981	X	114.822.235	86,2	0,53	C/C	C/T T/T	1,167 1,896	0,632-2,155 0,304-11,82	0,621 0,494
rs4512568	X	114.825.558	86,2	0,53	T/T	C/T C/C	1,167 1,896	0,632-2,155 0,304-11,82	0,621 0,494
rs498207	X	114.583.649	65,2	0,00	T/T	C/T C/C	1,096 1,711	0,612-1,964 0,644-4,551	0,757 0,282

<sup>1</sup>Posición: del SNP según la base de datos del NCBI

<sup>2</sup>MAF: Minor allele frequency (%)

<sup>3</sup>HWE: p del test de equilibrio de Hardy-Weinberg en controles

<sup>4</sup>Odds Ratio: modelo de regresión logística ordinal ajustado para edad, sexo, diagnósticos de ansiedad y de consumo de sustancias

<sup>5</sup>IC 95%: Intervalo de confianza del Odds Ratio al 95%

**Tabla 23. SNPs no significativos en pacientes depresivos sin intento de suicidio de ambos sexos.**

SNP	Cromosoma	Posición <sup>1</sup>	MAF <sup>2</sup>	HWE <sup>3</sup>	Genotipo de referencia	Genotipo de riesgo	Odds Ratio <sup>4</sup>	IC 95% <sup>5</sup>	p
rs1023649	8	58.507.859	60,1	0,41	A/A	A/G G/G	0,904 0,662	0,522-1,568 0,307-1,426	0,721 0,292
rs10493377	1	65.413.569	53,4	0,69	A/A	A/G G/G	0,744 0,733	0,418-1,326 0,354-1,515	0,316 0,401
rs1052717	22	41.885.425	52,2	0,68	A/A	G/G	1,064	0,544-2,079	0,857
rs1076063	5	149.732.632	90,2	0,40	A/A	A/T T/T	0,686 3,124	0,34-1,384 0,428-22,77	0,292 0,261
rs1137100	1	65.570.758	76,2	1	A/A	A/G G/G	0,8 1,28	0,463-1,382 0,46-3,56	0,423 0,636
rs1137101	1	65.592.830	62,9	0,59	A/A	A/G G/G	1,293 1,696	0,731-2,287 0,795-3,615	0,377 0,171
rs12041859	1	177.029.171	74	0,30	T/T	C/T C/C	0,985 0,754	0,581-1,67 0,247-2,307	0,954 0,621
rs13702	8	19.966.981	66,3	1	A/A	A/G G/G	1,32 0,59	0,775-2,25 0,223-1,56	0,307 0,288
rs174537	11	61.785.208	68,4	0,25	G/G	G/T T/T	1,117 0,592	0,656-1,902 0,231-1,518	0,684 0,275
rs174547	11	61.803.311	68,5	0,25	T/T	C/T C/C	1,15 0,635	0,677-1,953 0,249-1,621	0,605 0,342
rs174556	11	61.813.163	74,5	0,69	C/C	C/T T/T	0,965 0,881	0,568-1,638 0,304-2,554	0,894 0,816
rs174568	11	61.826.344	68,6	0,25	C/C	C/T T/T	1,106 0,665	0,65-1,88 0,266-1,662	0,711 0,383
rs174570	11	61.829.740	84,5	0,34	C/C	C/T T/T	0,905 0,769	0,512-1,598 0,156-3,801	0,73 0,747
rs174583	11	61.842.278	64,7	0,74	C/C	C/T T/T	1,387 0,758	0,805-2,39 0,324-1,777	0,239 0,524
rs174589	11	61.848.331	81,1	0,02	G/G	C/G C/C	1,413 0,388	0,822-2,43 0,093-1,618	0,211 0,194
rs174602	11	61.856.942	76,1	0,27	A/A	A/G G/G	0,791 2,497	0,461-1,358 0,934-6,674	0,395 0,068
rs174620	11	61.862.275	55,7	0,54	T/T	C/T C/C	1,347 1,001	0,742-2,445 0,475-2,107	0,327 0,998
rs174627	11	61.869.994	87,6	0,36	C/C	C/T	1,068	0,585-1,947	0,831
rs17669	18	58451261	79,4	0,76	A/A	A/G G/G	0,914 1,223	0,525-1,593 0,34-4,397	0,751 0,758
rs1805134	1	65.601.426	82,6	0,12	T/T	C/T C/C	1,586 1,624	0,916-2,749 0,449-5,876	0,1 0,46
rs2072114	11	61.837.743	86,5	0,05	A/A	A/G G/G	0,759 1,476	0,416-1,387 0,125-17,36	0,37 0,757
rs2076072	1	177.025.102	89,6	0,78	G/G	A/G A/A	1,177 0,546	0,636-2,18 0,047-6,306	0,604 0,628
rs2167270	7	128.241.296	69,4	0,90	G/G	A/G A/A	0,865 1,332	0,502-1,49 0,597-2,972	0,601 0,484
rs2267439	22	41.841.765	71,5	0,46	T/T	C/T C/C	0,946 1,863	0,55-1,628 0,745-4,655	0,841 0,183
rs2267443	22	41.892.450	55,2	0,92	G/G	A/G A/A	0,615 1,109	0,343-1,104 0,565-2,176	0,103 0,764
rs2269657	22	41.868.265	75,1	0,29	G/G	G/T T/T	0,611 2,02	0,347-1,076 0,827-4,938	0,088 0,123
rs2524299	11	61.837.310	85,5	0,16	A/A	A/T T/T	0,965 0,56	0,541-1,722 0,051-6,154	0,904 0,635
rs285	8	19.957.678	50,5	0,55	T/T	C/T T/T	1,354 1,135	0,711-2,579 0,535-2,409	0,356 0,741



## Relación entre la conducta suicida del trastorno depresivo mayor con marcadores genéticos de lípidos

SNP	Cromosoma	Posición <sup>1</sup>	MAF <sup>2</sup>	HWE <sup>3</sup>	Genotipo de referencia	Genotipo de riesgo	Odds Ratio <sup>4</sup>	IC 95% <sup>5</sup>	p
rs300774	2	112.496	77,7	0,32	G/G	G/T T/T	0,85 0,564	0,49-1,475 0,163-1,954	0,563 0,366
rs326	8	19.961.928	63,8	0,50	A/A	A/G G/G	1,285 0,611	0,739-2,236 0,23-1,627	0,374 0,325
rs328	8	19.962.213	86,8	1	C/C	C/G G/G	1,019 0,863	0,566-1,834 0,117-6,371	0,951 0,885
rs3806318	1	65.419.674	72,9	0,61	A/A	A/G G/G	0,845 0,811	0,493-1,446 0,286-2,303	0,538 0,694
rs3807348	7	130.496.266	58,9	0,91	A/A	A/G G/G	1,197 1,665	0,665-2,154 0,805-3,443	0,548 0,169
rs3808607	8	58.500.365	58,8	0,68	T/T	G/T G/G	0,849 0,755	0,486-1,483 0,359-1,588	0,565 0,459
rs41287082	5	149.732.737	82,7	0,01	T/T	G/T G/G	0,809 0,77	0,457-1,432 0,06-9,801	0,467 0,84
rs4652220	1	177.027.817	59,9	0,24	T/T	C/T C/C	1,2 0,77	0,682-2,112 0,335-1,769	0,528 0,538
rs4790814	17	1.718.883	54	0,76	G/G	A/G A/A	0,584 0,94	0,321-1,061 0,479-1,843	0,077 0,856
rs526126	11	61.857.413	79,6	0,17	C/C	C/G G/G	1,361 0,321	0,8-2,317 0,06-1,712	0,256 0,183
rs7007797	8	20.019.459	87,9	1	T/T	G/T G/G	0,959 1,711	0,519-1,771 0,332-8,802	0,893 0,521
rs7016529	8	19.949.120	97,7	1		C/T	0,281	0,053-1,492	0,136
rs7799039	7	128.238.730	57,1	1	G/G	A/G A/A	0,832 1,164	0,473-1,462 0,559-2,422	0,522 0,685
rs8076112	17	1.708.905	85,6	0,32	A/A	A/C C/C	0,591 1,396	0,331-1,125 0,332-5,874	0,109 0,649
rs9324026	14	100.911.399	57,2	0,36	A/A	A/G G/G	0,586 0,683	0,332-1,032 0,316-1,475	0,064 0,331
rs9436299	1	65.427.205	70,2	1	A/A	A/C C/C	0,795 1,196	0,462-1,367 0,503-2,847	0,407 0,685
rs968567	11	61.828.092	87	0,66	G/G	A/G A/A	0,961 0,344	0,517-1,788 0,028-4,276	0,901 0,407
rs99780	11	61.829.161	65,1	0,74	C/C	C/T T/T	1,075 0,681	0,629-1,839 0,287-1,614	0,791 0,383
rs4243981	X	114.822.235	83,1	0	C/C	C/T T/T	1,129 0,272	0,531-2,4 0,069-1,071	0,752 0,063
rs4512568	X	114.825.558	83,5	0	T/T	C/T C/C	1,131 0,287	0,532-2,404 0,073-1,136	0,749 0,075
rs498207	X	114.583.649	58,7	0	T/T	C/T	1,087	0,567-2,085	0,801

<sup>1</sup>Posición: del SNP según la base de datos del NCBI

<sup>2</sup>MAF: Minor allele frequency (%)

<sup>3</sup>HWE: p del test de equilibrio de Hardy-Weinberg en controles

<sup>4</sup>Odds Ratio: modelo de regresión logística ordinal ajustado para edad, sexo, diagnósticos de ansiedad y de consumo de sustancias

<sup>5</sup>IC 95%: Intervalo de confianza del Odds Ratio al 95%

**Tabla 24. SNPs no significativos en hombres depresivos sin intento de suicidio.**

SNP	Cromosoma	Posición <sup>1</sup>	MAF <sup>2</sup>	HWE <sup>3</sup>	Genotipo de referencia	Genotipo de riesgo	Odds Ratio <sup>4</sup>	IC 95% <sup>5</sup>	p
rs1023649	8	58.507.859	60,4	0,50	A/A	A/G G/G	0,499 0,494	0,214-1,164 0,164-1,487	0,108 0,21
rs10493377	1	65.413.569	53,1	0,69	A/A	A/G G/G	1,167 0,524	0,491-2,774 0,155-1,774	0,727 0,299
rs1052717	22	41.885.425	52,2	0,59	A/A	A/G G/G	0,446 0,767	0,181-1,104 0,273-2,159	0,081 0,616
rs1076063	5	149.732.632	90,4	0,14	A/A	A/T	0,701	0,253-1,944	0,495
rs1137100	1	65.570.758	75,4	0,60	A/A	A/G G/G	0,62 0,445	0,264-1,455 0,088-2,253	0,272 0,328
rs1137101	1	65.592.830	61,8	0,41	A/A	A/G G/G	1,05 1,855	0,44-2,505 0,64-5,374	0,913 0,255
rs12041859	1	177.029.171	75,6	0,22	T/T	C/T C/C	1,387 2,64	0,61-3,154 0,718-9,703	0,436 0,144
rs13702	8	19.966.981	64,9	0,77	A/A	A/G	1,657	0,751-3,654	0,211
rs174537	11	61.785.208	70	0,44	G/G	G/T T/T	1,115 0,325	0,508-2,448 0,059-1,785	0,787 0,196
rs174547	11	61.803.311	70,1	0,44	T/T	C/T C/C	1,156 0,347	0,526-2,538 0,063-1,909	0,718 0,224
rs174556	11	61.813.163	75,1	0,60	C/C	0,419- 2,084 0,101- 3,45	0,868 0,557	0,419-2,084 0,101-3,45	0,868 0,557
rs174568	11	61.826.344	70,2	0,44	C/C	C/T T/T	1,063 0,446	0,481-2,349 0,098-2,033	0,88 0,297
rs174570	11	61.829.740	85,7	0,79	C/C	C/T T/T	1,185 0,54	0,506-2,777 0,039-7,58	0,696 0,648
rs174583	11	61.842.278	66,1	1	C/C	C/T T/T	1,423 0,605	0,633-3,196 0,155-2,354	0,393 0,468
rs174589	11	61.848.331	82,5	0,26	G/G	1,402	0,634- 3,102	0,404	1,402
rs174602	11	61.856.942	76,8	0,58	A/A	0,694	0,296- 1,629	0,402	0,694
rs174620	11	61.862.275	57,7	0,89	T/T	0,807- 4,874 1,983 0,385	0,073- 2,032	0,136 0,261	1,983 0,385
rs174627	11	61.869.994	89	1	C/C	C/T	0,737	0,266-2,04	0,557
rs17669	18	58451261	80,1	1	A/A	A/G G/G	1,035 0,64	0,446-2,397 0,051-8,073	0,937 0,73
rs1805134	1	65.601.426	82,9	0,36	T/T	C/C	1,986	0,221- 17,802	0,54
rs2072114	11	61.837.743	86,8	0,09	A/A	A/G G/G	0,537 3,596	0,196-1,472 0,185- 69,893	0,227 0,398
rs2076072	1	177.025.102	90,3	0,25	G/G	A/G	1,154	0,433-3,077	0,775
rs2167270	7	128.241.296	70,7	0,43	G/G	A/G A/A	0,88 0,723	0,39-1,988 0,19-2,752	0,759 0,634
rs2267439	22	41.841.765	69,4	0,36	T/T	C/T C/C	0,762 0,918	0,333-1,743 0,185-4,563	0,52 0,917
rs2267443	22	41.892.450	55	0,89	G/G	A/G A/A	0,838 1,559	0,336-2,089 0,558-4,353	0,705 0,397
rs2269657	22	41.868.265	76,4	0,28	G/G	G/T T/T	0,595 2,35	0,255-1,387 0,548- 10,085	0,229 0,25

## Relación entre la conducta suicida del trastorno depresivo mayor con marcadores genéticos de lípidos

SNP	Cromosoma	Posición	MAF	HWE	Genotipo de referencia	Genotipo de riesgo	OR	IC 95%	p
rs2524299	11	61.837.310	85,5	0,43	A/A	A/T T/T	0,714 1,193	0,272-1,875 0,095-15,00	0,494 0,891
rs285	8	19.957.678	50,6	1	T/T	C/T C/C	1,839 1,228	0,674-5,019 0,385-3,915	0,234 0,729
rs326	8	19.961.928	61,9	0,77	A/A	A/G	1,583	0,701-3,579	0,269
rs328	8	19.962.213	86,6	0,78	C/C	C/G	1,173	0,494-2,783	0,717
rs3806318	1	65.419.674	73,2	1	A/A	A/G G/G	0,744 0,27	0,329-1,687 0,03-2,424	0,479 0,242
rs3807348	7	130.496.266	61,8	0,68	A/A	A/G G/G	1,483 2,467	0,604-3,645 0,834-7,296	0,39 0,103
rs3808607	8	58.500.365	59,7	1	T/T	G/T G/G	0,862 0,712	0,371-2,003 0,238-2,131	0,73 0,544
rs41287082	5	149.732.737	82,8	0,10	T/T	G/T	0,853	0,361-2,018	0,718
rs4652220	1	177.027.817	60,5	0,16	T/T	C/T C/C	0,915 0,761	0,39-2,143 0,231-2,512	0,837 0,654
rs4790814	17	1.718.883	53,1	0,89	G/G	A/A	0,958	0,373-2,458	0,928
rs526126	11	61.857.413	79,3	0,55	C/C	C/G	0,97	0,438-2,15	0,941
rs7007797	8	20.019.459	87,4	0,77	T/T	G/T G/G	0,997 1,486	0,399-2,494 0,123-18,027	0,995 0,756
rs7016529	8	19.949.120	97,1	1	T/T	C/T	0,2	0,014-2,78	0,231
rs7799039	7	128.238.730	56	0,36	G/G	A/G A/A	1,098 0,832	0,469-2,566 0,273-2,541	0,83 0,747
rs8076112	17	1.708.905	86,3	0,09	A/A	A/C C/C	0,587 2,188	0,203-1,698 0,385-12,431	0,325 0,377
rs8192879	8	58.491.017	62,2	0,13	G/G	A/G A/A	1,444 2,428	0,599-3,478 0,858-6,868	0,413 0,095
rs9324026	14	100.911.399	58,4	0,28	A/A	A/G G/G	0,705 1,177	0,292-1,703 0,39-3,547	0,437 0,773
rs9436299	1	65.427.205	71,3	0,87	A/A	A/C C/C	0,82 0,805	0,366-1,839 0,198-3,283	0,631 0,763
rs968567	11	61.828.092	87,3	0,55	G/G	A/G	0,706	0,258-1,935	0,498
rs99780	11	61.829.161	65,9	0,77	C/C	C/T T/T	1,024 0,401	0,462-2,271 0,094-1,714	0,954 0,217
rs117102346	8	19.900.856	96,2	1	G/G	A/G	0,14	0,014-1,443	0,099
rs4243981	X	114.822.235	81,4	0,23	C/C	T/T	0,349	0,092-1,32	0,121
rs4512568	X	114.825.558	82,1	0	T/T	C/C	0,375	0,099-1,425	0,15
rs498207	X	114.583.649	82,1	0	T/T	C/T	0,511	0,041-6,394	0,602

<sup>1</sup>Posición: del SNP según la base de datos del NCBI

<sup>2</sup>MAF: Minor allele frequency (%)

<sup>3</sup>HWE: p del test de equilibrio de Hardy-Weinberg en controles

<sup>4</sup>Odds Ratio: modelo de regresión logística ordinal ajustado para edad, sexo, diagnósticos de ansiedad y de consumo de sustancias

<sup>5</sup>IC 95%: Intervalo de confianza del Odds Ratio al 95%

**Tabla 25. SNPs no significativos en mujeres depresivas sin intento de suicidio**

SNP	Cromosoma	Posición <sup>1</sup>	MAF <sup>2</sup>	HWE <sup>3</sup>	Genotipo de referencia	Genotipo de riesgo	Odds Ratio <sup>4</sup>	IC 95% <sup>5</sup>	p
rs1023649	8	58.507.859	59,6	0,53	A/A	A/G G/G	1,388 0,959	0,653-2,954 0,324-2,834	0,394 0,939
rs10493377	1	65.413.569	53,8	0,21	A/A	G/G	0,794	0,304-2,07	0,637
rs1052717	22	41.885.425	52,1	1	A/A	A/G G/G	0,452 1,186	0,194-1,057 0,481-2,928	0,067 0,711
rs1076063	5	149.732.632	90	0,67		A/T T/T	0,597 1,778	0,217-1,643 0,197-16,07	0,318 0,608
rs1137100	1	65.570.758	77,3	0,51	A/A	A/G G/G	0,999 3,574	0,48-2,078 0,847-15,08	0,997 0,083
rs1137101	1	65.592.830	64,5	0,86	A/A	A/G G/G	1,457 1,326	0,677-3,134 0,452-3,888	0,335 0,607
rs12041859	1	177.029.171	71,8	0,85	T/T	C/T	0,713	0,347-1,464	0,357
rs13702	8	19.966.981	68,3	0,72	A/A	A/G G/G	1,095 1,263	0,524-2,287 0,405-3,944	0,809 0,688
rs174537	11	61.785.208	66,3	0,39	G/G	G/T T/T	0,984 0,976	0,469-2,062 0,302-3,15	0,965 0,968
rs174547	11	61.803.311	66,2	0,39	T/T	C/T C/C	1,015 1,074	0,487-2,117 0,339-3,405	0,967 0,904
rs174556	11	61.813.163	73,5	1	C/C	C/T T/T	0,871 1,328	0,421-1,804 0,343-5,14	0,711 0,682
rs174568	11	61.826.344	66,3	0,39	C/C	C/T T/T	1,014 1,081	0,487-2,114 0,341-3,433	0,97 0,894
rs174570	11	61.829.740	82,8	0,41	C/C	C/T T/T	0,69 1,266	0,319-1,497 0,164-9,752	0,348 0,821
rs174583	11	61.842.278	62,8	0,74	C/C	C/T T/T	1,208 0,975	0,571-2,557 0,318-2,991	0,621 0,965
rs174589	11	61.848.331	79,1	0,03	G/G	C/G C/C	1,46 0,582	0,69-3,091 0,107-3,167	0,322 0,531
rs174602	11	61.856.942	75,1	0,41	A/A	A/G G/G	0,813 1,398	0,397-1,667 0,301-6,484	0,573 0,669
rs174620	11	61.862.275	52,9	0,28	T/T	C/T C/C	0,943 1,302	0,415-2,144 0,516-3,289	0,888 0,576
rs174627	11	61.869.994	85,8	0,20	C/C	C/T	1,334	0,612-2,907	0,469
rs17669	18	58451261	78,4	0,82	A/A	A/G G/G	0,747 1,383	0,348-1,6 0,275-6,941	0,453 0,694
rs1805134	1	65.601.426	82,2	0,19	T/T	C/T C/C	0,986 0,66	0,458-2,121 0,09-4,818	0,971 0,682
rs2072114	11	61.837.743	86	0,53	A/A	A/G	0,765	0,344-1,703	0,512
rs2076072	1	177.025.102	88,7	0,70	G/G	A/G A/A	1,228 6,389	0,538-2,803 0,31-129,08	0,626 0,227
rs2167270	7	128.241.296	67,5	0,60	G/G	A/G A/A	1,054 2,287	0,501-2,218 0,781-6,696	0,89 0,131
rs2267439	22	41.841.765	74,4	1	T/T	C/T C/C	1,052 2,443	0,504-2,194 0,69-8,646	0,893 0,166
rs2267443	22	41.892.450	55,6	1	G/G	A/G A/A	0,532 0,972	0,242-1,17 0,387-2,44	0,116 0,952
rs2269657	22	41.868.265	73,3	0,69	G/G	G/T T/T	0,593 1,913	0,273-1,291 0,616-5,943	0,188 0,262
rs2524299	11	61.837.310	85,4	0,53	A/A	A/T	0,975	0,453-2,099	0,949
rs285	8	19.957.678	50,3	0,28	T/T	C/T T/T	1,27 1,472	0,507-3,184 0,523-4,145	0,61 0,464
rs300774	2	112.496	79,1	0,49	G/G	G/T T/T	1,62 1,226	0,784-3,347 0,27-5,575	0,193 0,792

## Relación entre la conducta suicida del trastorno depresivo mayor con marcadores genéticos de lípidos

SNP	Cromosoma	Posición <sup>1</sup>	MAF <sup>2</sup>	HWE <sup>3</sup>	Genotipo de referencia	Genotipo de riesgo	Odds Ratio <sup>4</sup>	IC 95% <sup>5</sup>	p
rs326	8	19.961.928	66,5	0,48	A/A	A/G G/G	1,083 1,343	0,5-2,348 0,421-4,28	0,839 0,618
rs328	8	19.962.213	87,2	1	C/C	C/G G/G	0,869 1,877	0,386-1,956 0,151-23,368	0,734 0,625
rs3806318	1	65.419.674	72,5	0,43	A/A	A/G G/G	0,807 1,32	0,386-1,688 0,349-4,99	0,569 0,682
rs3807348	7	130.496.266	54,9	0,44	A/A	A/G G/G	1,022 1,142	0,454-2,297 0,42-3,109	0,958 0,795
rs3808607	8	58.500.365	57,6	0,63	T/T	G/T G/G	0,808 0,804	0,38-1,718 0,279-2,317	0,58 0,686
rs41287082	5	149.732.737	82,5	0,11	T/T	G/T G/G	0,737 2,289	0,337-1,609 0,145-36,14	0,443 0,556
rs4652220	1	177.027.817	59,2	1	T/T	C/T C/C	1,581 0,753	0,729-3,428 0,237-2,394	0,246 0,631
rs4790814	17	1.718.883	55,3	0,75	G/G	A/G A/A	0,903 0,973	0,399-2,044 0,373-2,536	0,807 0,955
rs526126	11	61.857.413	79,9	0,15	C/C	C/G G/G	1,822 0,639	0,874-3,798 0,103-3,941	0,109 0,629
rs7007797	8	20.019.459	88,5	1	T/T	G/T G/G	0,866 2,811	0,372-2,017 0,27-29,24	0,739 0,387
rs7016529	8	19.949.120	98,5	1		C/T	0,328	0,029-3,696	0,367
rs7799039	7	128.238.730	58,7	0,34	G/G	A/G A/A	0,606 1,401	0,28-1,312 0,508-3,862	0,204 0,515
rs8076112	17	1.708.905	84,5	0,76	A/A	A/C C/C	0,611 0,627	0,267-1,399 0,065-6,074	0,244 0,687
rs9324026	14	100.911.399	55,6	0,87	A/A	A/G G/G	0,521 0,454	0,242-1,122 0,149-1,384	0,096 0,165
rs9436299	1	65.427.205	68,7	1	A/A	A/C C/C	0,716 1,531	0,34-1,507 0,482-4,861	0,379 0,47
rs968567	11	61.828.092	86,6	1	G/G	A/G A/A	1,225 0,856	0,533-2,817 0,055-13,22	0,632 0,911
rs99780	11	61.829.161	64	0,74	C/C	C/T T/T	0,987 1,161	0,468-2,079 0,384-3,509	0,972 0,791
rs4243981	X	114.822.235	85,5	1	C/C	C/T	1,119	0,508-2,461	0,781
rs4512568	X	114.825.558	85,5	1	T/T	C/T	1,119	0,508-2,461	0,781
rs498207	X	114.583.649	65,7	0,02	T/T	C/T C/C	1,16 0,402	0,562-2,394 0,074-2,17	0,689 0,289

<sup>1</sup>Posición: del SNP según la base de datos del NCBI

<sup>2</sup>MAF: Minor allele frequency (%)

<sup>3</sup>HWE: p del test de equilibrio de Hardy-Weinberg en controles

<sup>4</sup>Odds Ratio: modelo de regresión logística ordinal ajustado para edad, sexo, diagnósticos de ansiedad y de consumo de sustancias

<sup>5</sup>IC 95%: Intervalo de confianza del Odds Ratio al 95%

## 10 TABLAS

Tabla 1. Criterios de inclusion y exclusion para los casos y los controles.....	40
Tabla 2. SNPs estudiados .....	43
Tabla 3. Distribución muestral según sexo.....	46
Tabla 4. Distribución muestral según edad .....	46
Tabla 5. Distribución muestral según comorbilidad psiquiátrica .....	47
Tabla 6. Distribución muestral según los antecedentes de abuso físico y/o sexual.....	48
Tabla 7. Distribución muestral según los antecedentes de accesos de ira o enfados fuertes de adolescente.....	48
Tabla 8. Distribución muestral según los antecedentes de accesos de ira o enfados fuertes de adulto .....	49
Tabla 9. Distribución muestral según los antecedentes de autolesión.....	49
Tabla 10. SNPs significativos en pacientes depresivos con intento de suicidio de ambos sexos .....	50
Tabla 11. SNPs significativos en hombres depresivos con intento de suicidio.....	51
Tabla 12. SNPs significativos en mujeres depresivas con intento de suicidio .....	52
Tabla 13. SNPs significativos en pacientes depresivos sin intento de suicidio de ambos sexos .....	53
Tabla 14. SNPs significativos en hombres depresivos sin intento de suicidio.....	54
Tabla 15. SNPs significativos en mujeres depresivas sin intento de suicidio. ....	55
Tabla 16. Factores de riesgo de conducta suicida. ....	62
Tabla 17. Factores de protección de conducta suicida. ....	62
Tabla 18. Factores de riesgo de trastorno depresivo mayor .....	65
Tabla 19. Factores de protección de trastorno depresivo mayor .....	65

## **Relación entre la conducta suicida del trastorno depresivo mayor con marcadores genéticos de lípidos**

---

Tabla 20. SNPs no significativos en pacientes depresivos con intento de suicidio de ambos sexos.....	73
Tabla 21. SNPs no significativos en hombres depresivos con intento de suicidio .....	75
Tabla 22. SNPs no significativos en mujeres depresivas con intento de suicidio .....	77
Tabla 23. SNPs no significativos en pacientes depresivos sin intento de suicidio de ambos sexos.....	79
Tabla 24. SNPs no significativos en hombres depresivos sin intento de suicidio. ....	81
Tabla 25. SNPs no significativos en mujeres depresivas sin intento de suicidio .....	83

## 11 FIGURAS

Figura 1. Tasa de suicidio anual en España desde 1980 (INE). .....	19
Figura 2. Tasa de suicidio por edad (INE).....	20
Figura 4. Forest Plot de las OR de pacientes depresivos con intento de suicidio de ambos sexos .....	50
Figura 5. Forest Plot de las OR de hombres depresivos con intento de suicidio.....	51
Figura 6. Forest Plot de las OR de mujeres depresivas con intento de suicidio.....	52
Figura 7. Forest Plot de las OR de pacientes depresivos sin intento de suicidio de ambos sexos .....	54
Figura 8. Forest Plot de las OR de hombres depresivos sin intento de suicidio.....	55
Figura 9. Forest Plot de las OR de mujeres depresivas sin intento de suicidio .....	56



## 12 BIBLIOGRAFIA

- Abkevich V, Neff CD, Potter J, Riley R, Shattuck D, Katz DA. Suggestive evidence on chromosomes 2 and 19 for HTR1A-independent linkage of genes to major depression. *Neurogenetics*. 2010 May;11(2):271-2.
- Agargun, M.Y., Ozer, O.A., Kara, H., Sekeroglu, R., Selvi, Y., Eryonucu, B. Serum lipid levels in patients with dissociative disorder. *The American Journal of Psychiatry* 2004;161, 2121–2123.
- Almeida-Montes, L.G., Valles-Sanchez, V., Moreno-Aguilar, J., Chavez-Balderas, R.A., Garcia-Marin, J.A., Cortes Sotres, J.F., Hheinze-Martin, G. Relation of serum cholesterol, lipid, serotonin and tryptophan levels to severity of depression and to suicide attempts. *J. Psychiatry Neurosci*. 2000; 25, 371–377.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th edn (American Psychiatric Publishing, 2013).
- Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G: A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II. Suicidal behavior. *Mol Psychiatry* 2003, 8(7):646–653.
- Antypa N, Serretti A, Rujescu D. Serotonergic genes and suicide: a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:1125–42.
- Arantes-Gonçalves F, Coelho R. A procura do marcadores biológicos no comportamento suicidário. *Acta Med Port*. 2008 Jan-Feb;21(1):89-97.
- Arsenault-Lapierre, G., Kim, C.&Turecki, G. Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: a meta-analysis. *BMC Psychiatry* 4, 37 (2004).
- Asberg M, Traskman L, Thoren P: 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry* 1976, 33(10):1193–1197.
- Asellus P, Nordström P, Nordström AL, Jokinen J. Plasma apolipoprotein E and severity of suicidal behaviour. *J Affect Disord*. 2016 Jan 15;190:137-42.
- Atmaca, M., Kuloglu, M., Tezcan, E., Ustundag, B. Serum leptin and cholesterol levels in schizophrenic patients with and without suicide attempts. *Acta Psychiatr. Scand*. 2003; 108, 208–214.
- Atmaca, M., Kuloglu, M., Tezcan, E., Ustundag, B., Gecici, O., Firidin, B. Serum leptin and cholesterol values in suicide attempters. *Neuropsychobiology* 2002; 45, 124–127.
- Baca-García E, Díaz-Sastre C, García-Resa E, Ceverino A, Ramírez A, Saiz-Ruiz J, de Leon, J. Lack of Association between the Apolipoprotein E and Suicide Attempts. *J Clin Psych* 2004; 65 (4).
- Baca-García E, Rodríguez Salgado B, Dolengevich Segal H, Vaquero Lorenzo C, Navio Acosta M, Arrojo Romero M, et al. A pilot genetic study of the continuum between compulsivity and impulsivity females: the serotonin transporter promoter polymorphism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:713
- Baca-García E, Vaquero C, Díaz-Sastre C, Saiz-Ruiz J, Fernández-Piqueras J, de Leon J. A gender-specific association between the serotonin transporter gene and suicide attempts. *Neuropsychopharmacology*. 2002 May;26(5):692-5.
- Bach-Mizrachi H, Underwood MD, Tin A, Ellis SP, Mann JJ, Arango V: Elevated expression of tryptophan hydroxylase-2 mRNA at the neuronal level in the dorsal and median raphe nuclei of depressed suicides. *Mol Psychiatry* 2008, 13(507-513):465.

- Baek, J.H., Kang, E.S., Fava, M., Mischoulon, D., Nierenberg, A.A., Yu, B.H., Lee, D., Jeon, H.J., 2014. Serum lipids, recent suicide attempt and recent suicide status in patients with major depressive disorder. *Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 51, 113–118.
- Baghai TC, Binder EB, Schule C, et al. Polymorphisms in the angiotensin-converting enzyme gene are associated with unipolar depression, ACE activity and hypercortisolism. *Mol Psychiatry*. 2006 Nov;11(11):1003-15.
- Barcia, D. y Pozo P. Confidencialidad y consentimiento informado, en *Confidencialidad y consentimiento informado en Psiquiatría*. 1998, You & Us, S.A.: Madrid. p. 44-89.
- Barrat, E.S., J. Monahan, and H.J. Steadman, Impulsiveness and aggression, in *Violence and mental disorder. Development in risk assessment*. 1994, The university of Chicago Press: Chicago. p. 285- 302.
- Barres BA, Smith SJ: Neurobiology. Cholesterol making or breaking the synapse. *Science* 2001;294:1296–1297.
- Barros Fontes MI, Dos Santos AP, Rossi Torres F, Lopes-Cendes I, Cendes F, Appenzeller S, Kawasaki de Araujo T, Lopes Monlleó I, Gil-da-Silva-Lopes VL. 17p13.3 Microdeletion: Insights on Genotype-Phenotype Correlation. *Mol Syndromol*. 2017 Jan;8(1):36-41.
- Beautrais AL, Joyce PR, Mulder RT, Fergusson DM, Deavoll BJ, Nightingale SK. Prevalence and comorbidity of mental disorders in persons making serious suicide attempts: a case-control study. *Am J Psychiatry*. 1996;153(8):1009–1014.
- Beautrais, A. L. Suicide and serious suicide attempts in youth: a multiple-group comparison study. *Am. J. Psychiatry* 160, 1093–1099 (2003).
- Beck AT, Schuyler D, Hermán I. Development of suicidal intent scales. En: Beck AT, Resnick HLP, Lettieri DJ, eds. *The prediction of suicide*. Bowie: Charles Press, 1974; 45-56.
- Beck AT, Beck R, Kovacs M. Classification of suicidal behaviors: I. Quantifying intent and medical lethality. *Am J Psychiatry*. 1975 Mar;132(3):285-7.
- Berkowicz SR, Featherby TJ, Whisstock JC, Bird PI. Mice Lacking Brinp2 or Brinp3, or Both, Exhibit Behaviors Consistent with Neurodevelopmental Disorders. *Front Behav Neurosci*. 2016 Oct 25;10:196.
- Beskow, J., Suicide in mental disorder in Swedish men. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl*, 1979(277): p. 1-138.
- Boardman AP, Healy D. Modelling suicide risk in affective disorders. *Eur Psychiatry*. 2001 Nov; 16(7):400–405.
- Bondy B, Buettner A, Zill P. Genetics of suicide. *Mol Psychiatry*. 2006 Apr;11(4):336-51.
- Boscarino JA, Erlich PM, Hoffman SN. Low serum cholesterol and external-cause mortality: potential implications for research and surveillance. *Journal of Psychiatric Research* 2009; 43, 848–854.
- Bostwick JM, Pankratz VS. Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *Am J Psychiatry*. 2000; 157(12):1925–1932.
- Brent DA, Bridge J, Johnson BA, Connolly J. Suicidal behavior runs in families. A controlled family study of adolescent suicide victims. *Arch Gen Psychiatry*. 1996 Dec;53(12):1145-52.
- Brent DA, Mann JJ. Family genetic studies, suicide, and suicidal behavior. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005;133C(1):13–24.

- Brent DA, Melhem N. Familial Transmission of Suicidal Behavior. *Psychiatr Clin North Am.* 2008 June ; 31(2): 157–177.
- Brezo J, Klempan T, Turecki G. The genetics of suicide: A critical review of molecular studies. *Psychiatr Clin North Am.* 2008; 31:179–203.
- Brezo, J., Bureau, A., Merette, C., Jomphe, V., Barker, E.D., Vitaro, F., Hebert, M., Carbonneau, R., Tremblay, R.E., Turecki, G., 2010. Differences and similarities in the serotonergic diathesis for suicide attempts and mood disorders: a 22-year longitudinal gene- environment study. *Mol. Psychiatry* 15, 831–843.
- Brodaty H; MacCuspie-Moore CM; Tickle L; Luscombe G. Depression, diagnostic sub-type and death: a 25 year follow-up study. *J Affect Disord.* 1997 Dec;46(3):233-42.
- Bruce ML. Psychosocial risk factors for depressive disorders in late life. *Biol Psychiatry* 2002;52:175–184.
- Brummett BH, Babyak MA, Williams RB, Harris KM, Jiang R, Kraus WE, Singh A, Costa PT, Georgiades A, Siegler IC. A putatively functional polymorphism in the HTR2C gene is associated with depressive symptoms in white females reporting significant life stress. *PLoS One.* 2014 Dec 16;9(12):e114451.
- Brunner, J., Bronisch, T., Pfister, H., Jacobi, F., Hofler, M., Wittchen, H.U. High cholesterol, triglycerides, and body-mass index in suicide attempters. *Archives of Suicide Research* 2006; 10, 1–9.
- Cadeddu G, Fioravanti P, Antonicelli R, Gasparrini PM, Gaetti R. Relationship between cholesterol levels and depression in the elderly. *Minerva Medica* 1995; 86: 251–256.
- Calati R, Porcelli S, Giegling I, Hartmann AM, Moller HJ, De Ronchi D, Serretti A, Rujescu D: Catechol-o-methyltransferase gene modulation on suicidal behavior and personality traits: review, meta-analysis and association study. *J Psychiatr Res* 2011, 45:309-321.
- Cantarelli MG, Nardin P, Buffon A, Eidt MC, Antônio Godoy L, Fernandes BS, Gonçalves CA. Serum triglycerides, but not cholesterol or leptin, are decreased in suicide attempters with mood disorders. *J Affect Disord.* 2014 Oct 22;172C:403-409.
- Cao X, Yeo G, Muotri AR, Kuwabara T, Gage FH. Noncoding RNAs in the mammalian central nervous system. *Annu Rev Neurosci.* 2006;29:77-103.
- Cassano P, Fava M: Depression and public health: an overview. *J Psychosom Res* 2002; 53:849–857.
- Cheng R, Juo SH, Loth JE, Nee J, Iossifov I, Blumenthal R et al. Genome-wide linkage scan in a large bipolar disorder sample from the National Institute of Mental Health genetics initiative suggests putative loci for bipolar disorder, psychosis, suicide, and panic disorder. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 252–260.
- Cherezov V, Rosenbaum DM, Hanson MA, Rasmussen SG, Thian FS, et al. 2007. High- resolution crystal structure of an engineered human  $\beta$ 2-adrenergic G protein-coupled receptor. *Science* 318:1258–65.
- Ching-López A, Cervilla J, Rivera M, Molina E, McKenney K, Ruiz-Perez I, Rodríguez-Barranco M, Gutiérrez B. Epidemiological support for genetic variability at hypothalamic-pituitary-adrenal axis and serotonergic system as risk factors for major depression. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015 Oct 22;11:2743-54.
- Choudary PV, Molnar M, Evans SJ, Tomita H, Li JZ, Vawter MP, Myers RM, Bunney WE Jr, Akil H, Watson SJ, Jones EG: Altered cortical glutamatergic and GABAergic signal transmission with glial involvement in depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005, 102:15653-15658.

- Chung WK, Power-Kehoe L, Chua M, Leibel RL. Mapping of the OB receptor to 1p in a region of nonconserved gene order from mouse and rat to human. *Genome Res.* 1996;6:431-8
- Clayden RC, Zaruk A, Meyre D, Thabane L, Samaan Z. The association of attempted suicide with genetic variants in the SLC6A4 and TPH genes depends on the definition of suicidal behavior: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry* (2012) 2, e166; doi:10.1038/tp.2012.96
- Cooke BM, Weathington JM. Human and animal research into sex-specific effects of child abuse. *Horm Behav.* 2014 Apr; 65(4):416-26.
- Coryell W, Schlessner M: Combined biological tests for suicide prediction. *Psychiatry Res* 2007, 150:187–191.
- Coryell, W., Young, E.A., . Clinical predictors of suicide in primary major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 2005; 66, 412–417.
- Currier D, Mann JJ: Stress, genes and the biology of suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am* 2008, 31:247–269.
- D'Ambrosio, V., Salvi, V., Bogetto, F., Maina, G., 2012. Serum lipids, metabolic syndrome and lifetime suicide attempts in patients with bipolar disorder. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 37, 136–140.
- Dalca, I. M., McGirr, A., Renaud, J.&Turecki, G. Gender-specific suicide risk factors: a case-control study of individuals with major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 74, 1209–1216 (2013).
- Dayton S, Pearce ML. Diet and cardiovascular diseases. *Lancet* 1969; 1, 51–52.
- De Berardis B, Campanella D, Serroni N, Moschetta FS, Di Emidio F, Conti C, Carano A, Acciavatti T, Di Iorio G, Martinotti G, Siracusano A, Di Giannantonio M. Alexithymia, suicide risk and serum lipid levels among adult outpatients with panic disorder. *Compr Psychiatry*. 2013 Jul;54(5):517-22
- De Berardis D, Conti CM, Serroni N, Moschetta FS, Carano A, Salerno RM, Cavuto M, Farina B, Alessandrini M, Janiri L, Pozzi G, Di Giannantonio M: The role of cholesterol levels in mood disorders and suicide. *J Biol Regul Homeost Agents* 2009, 23:133-140.
- De Luca V, Tharmaligam S, Strauss J, Kennedy JL: 5-HT<sub>2C</sub> receptor and MAO-A interaction analysis: no association with suicidal behaviour in bipolar patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008, 258(7):428–433.
- De Vanna, M., et al., Recent life events and attempted suicide. *J Affect Disord*, 1990. 18(1): p. 51-8.
- De Vriese SR, Christophe AB, Maes M. Lowered serum n-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) levels predict the occurrence of postpartum depression: further evidence that lowered n-PUFAs are related to major depression. *Life Sci* 2003;73:3181–3187.
- Deisenhammer EA, Kramer-Reinstadler K, Liensberger D, Kemmler G, Hinterhuber H, Fleischhacker WW: No evidence for an association between serum cholesterol and the course of depression and suicidality. *Psychiatry Res* 2004, 121:253–261.
- Derghal A, Djelloul M, Airault C, et al. Leptin is required for hypothalamic regulation of miRNAs targeting POMC 3'UTR. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2015;9:172. doi:10.3389/fncel.2015.00172.

- Dias, Natasha Favoretto et al . Lack of mutations in the leptin receptor gene in severely obese children. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo , v. 56, n. 3, p. 178-183, Apr. 2012 .
- Dinan TG. Serotonin and the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Life Sci*. 1996; 58(20):1683-94.
- Donati RJ, Dwivedi Y, Roberts RC, Conley RR, Pandey GN, Rasenick MM. 2008. Postmortem brain tissue of depressed suicides reveals increased Gs $\alpha$  localization in lipid raft domains where it is less likely to activate adenylyl cyclase. *J. Neurosci*. 28:3042–50
- Donati RJ, Rasenick MM. 2005. Chronic antidepressant treatment prevents accumulation of Gs $\alpha$  in cholesterol-rich, cytoskeletal-associated, plasma membrane domains (lipid rafts). *Neuropsychopharmacology* 30:1238–45
- Dracheva S, Patel N, Woo DA, et al. Increased serotonin 2C receptor mRNA editing: a possible risk factor for suicide. *Mol Psychiatry* 2008;13:1001–10.
- Duggan CF, Sham P, Lee AS, Murray RM. Can future suicidal behaviour in depressed patients be predicted? *J Affect Disord*. 1991 Jul;22(3):111-8.
- Dumais, A. et al. Risk factors for suicide completion in major depression: a case-control study of impulsive and aggressive behaviors in men. *Am. J. Psychiatry* 162, 2116–2124 (2005).
- Dwivedi Y. microRNAs as Biomarker in Depression Pathogenesis. *Ann Psychiatry Ment Health*. 2013;1(1):1003.
- Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide. *Neuropsychiatr. Dis. Treat*. 2009; 5: pp. 433-449
- Dwivedi Y., Rizavi H.S., Conley R.R., Roberts R.C., Tamminga C.A., and Pandey G.N.: Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Arch. Gen. Psychiatry* 2003; 60: pp. 804-815
- Edwards R, Peet M, Shay J, Horrobin D. Omega-3 polyunsaturated fatty acid levels in the diet and in red blood cell membranes of depressed patients. *J Affect Disord* 1998;48:149–155.
- Eikelis, N., Esler, M., Barton, D., Dawood, T., Wiesner, G., Lambert, G., 2006. Reduced brain leptin in patients with major depressive disorder and in suicide victims. *Mol. Psychiatry* 11, 800–801.
- Ellison LF, Morrison HI: Low serum cholesterol concentration and risk of suicide. *Epidemiology* 2001, 12:168–172.
- Elovainio, M., Puttonen, S., Pulkki-Råback, L., Kivimäki, M., Viiri, L.E., Lehtimäki, T., Karhunen, P., Viikari, J., Raitakari, O.T., Keltikangas-Järvinen, L. Association of the Apolipoprotein E Gene, Its Promoter Polymorphisms and Haplotypes with Depressive Symptoms. *Neuropsychobiology* 2008;58:91–96
- Engelberg H: Low serum cholesterol and suicide. *Lancet* 1992, 339:727–729.
- Ergün UGO, Uguz S, Bozdemiretal N. The relationship between cholesterol levels and depression in the elderly, *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2004; 19, no. 3: 291–296.
- Ernst C, Deleva V, Deng X, Sequeira A, Pomarenski A, Klempan T, Ernst N, Quirion R, Gratton A, Szyf M, Turecki G: Alternative splicing, methylation state, and expression profile of tropomyosin-related kinase B in the frontal cortex of suicide completers. *Arch Gen Psychiatry* 2009, 66:22-32.
- Ernst C, Mechawar N, Turecki G: Suicide neurobiology. *Prog Neurobiol* 2009, 89:315-333.

- Fantini J, Barrantes FJ. 2009. Sphingolipid/cholesterol regulation of neurotransmitter receptor conformation and function. *Biochim. Biophys. Acta* 1788:2345–61
- Farmer A, Harris T, Redman K, Sadler S, Mahmood A, McGuffin P. The Cardiff Depression Study - A sib pair study of life events and familiarity in major depression. *Br J Psychiatry* 2000;176:150–5.
- Fernández-Hernando, C.; Suárez, Y.; Rayner, K. J.; Moore, K. J. "MicroRNAs in lipid metabolism". *Current Opinion in Lipidology* 2011. 22 (2): 86–92.
- Ferno, J., Raeder, M.B., Vik-Mo, A.O., Skrede, S., Glambeek, M., Tronstad, K.J., Breilid, H., Lovlie, R., Berge, R.K., Stansberg, C., Steen, V.M. Antipsychotic drugs activate SREBP-regulated expression of lipid biosynthetic genes in cultured human glioma cells: a novel mechanism of action? *Pharmacogenomics J* 2005; 5, 298–304.
- Fiedorowicz JG, Coryell WH: Cholesterol and suicide attempts: a prospective study of depressed inpatients. *Psychiatry Res* 2007, 152:11–20.
- Fink JM, et al. ASTN, a gene for glial-guided neuronal migration, maps to human chromosome 1q25.2. *Genomics* 1997 Feb 15;40(1):202-5.
- Fiori LM, Turecki G. Gene expression profiling of suicide completers. *European Psychiatry* 2010; 25: 287–290
- Freedman DS, et al: Plasma lipid levels and psychologic characteristics in men. *Am J Epidemiol* 1995;141:507–517.
- Friedman, J.M., Halaas, J.L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395, 763–770.
- Fritze J, Schneider B, Lanczik M: Autoaggressive behaviour and cholesterol. *Neuropsychobiology* 1992, 26:180–181.
- Fu Q, Heath AC, Bucholz KK, Nelson EC, Glowinski AL, Goldberg J, Lyons MJ, Tsuang MT, Jacob T, True MR, et al: A twin study of genetic and environmental influences on suicidality in men. *Psychol Med* 2002, 32(1):11–24.
- Garland, M., Hickey, D., Corvin, A., Golden, J., Fitzpatrick, P., Cunningham, S., Walsh, N. Total serum cholesterol in relation to psychological correlates in parasuicide. *British Journal of Psychiatry* 2000; 177, 77–83.
- Garces MF et al . Polimorfismos G2548A del gen de leptina y GLN223ARG del gen del receptor de leptina en pre-puberes con riesgo cardiometabólico. *Arch Venez Puer Ped*, 2016;v. 79, n. 2, p. 54-61.
- Garza JC, Guo M, Zhang W, Lu XY. Leptin restores adult hippocampal neurogenesis in a chronic unpredictable stress model of depression and reverses glucocorticoid-induced inhibition of GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin signaling. *Mol Psychiatry*. 2012 Jul;17(8):790-808.
- Gerber DJ, Hall D, Miyakawa T, Demars S, Gogos JA, Karayiorgou M, Tonegawa S. Evidence for association of schizophrenia with genetic variation in the 8p21.3 gene, PPP3CC, encoding the calcineurin gamma subunit. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Jul 22;100(15):8993-8.
- Ghaemi SN, Shields GS, Hegarty JD, Goodwin FK: Cholesterol levels in mood disorders: high or low? *Bipolar Disord* 2000, 2:60–64.
- Gibson G. Rare and common variants: twenty arguments. *Nat Rev Genet* 2012; 13: 135–145.

- Gietl A, Giegling I, Hartmann AM, Schneider B, Schnabel A, Maurer K, Moller HJ, Rujescu D: ABCG1 gene variants in suicidal behavior and aggression-related traits. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17:410-416.
- Girardi, P., Tatarelli, R., Lester, D. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and serotonin abnormalities: a selective overview for the implications of suicide prevention. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2010; 260, 583–600.
- Glessner JT, Wang K, Sleiman PM, Zhang H, Kim CE, Flory JH, et al. Duplication of the SLIT3 locus on 5q35.1 predisposes to major depressive disorder. *PLoS One.* 2010; 5(12):e15463.
- Golier, J.A., Marzuk, P.M., Leon, A.C., Weiner, C., Tardiff, K. Low serum cholesterol level and attempted suicide. *American Journal of Psychiatry* 1995;152, 419–423.
- Gonzalez-Castro TB, Tovilla-Zarate CA, Juarez-Rojop I, Pool Garcia S, Genis A, et al. (2013) Association of 5HTR1A gene variants with suicidal behavior: Case-control study and updated meta-analysis. *J Psychiatr Res.*
- Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry.* 2003; 160:636–645.
- Gould MS, Fisher P, Parides M, Flory M, Shaffer D. Psychosocial risk factors of child and adolescent completed suicide. *Arch Gen Psychiatry.* 1996;53(12):1155–1162.
- Greengard P. 2001. The neurobiology of slow synaptic transmission. *Science* 294:1024–30
- Grimes DA, Schulz KF, 2002. *Epidemiology Series* : Lancet 2002;359
- Gross JA, et al. A Genome-Wide Copy Number Variant Study of Suicidal Behavior. *PLoS One.* 2015; 10(5): e0128369.
- Grunebaum MF, Galfalvy HC, Oquendo MA, Burke AK, Mann JJ. Melancholia and the probability and lethality of suicide attempts. *Br J Psychiatry* 2004; Jun, 184 (6) 534-535.
- Gutiérrez B, Pintor L, Gastó C, Rosa A, Bertranpetit J, Vieta E, Fañanás L. Variability in the serotonin transporter gene and increased risk for major depression with melancholia. *Hum Genet.* 1998 Sep;103(3):319-22.
- Guze SB, Robins E. Suicide and primary affective disorders. *Br J Psychiatry.* 1970;117(539):437–438.
- Haeffel GJ, Getchell M, Koposov RA, Yrigollen CM, Deyoung CG, Klinteberg BA, Orelund L, Ruchkin VV, Grigorenko EL. Association between polymorphisms in the dopamine transporter gene and depression: evidence for a gene-environment interaction in a sample of juvenile detainees. *Psychol Sci.* 2008 Jan;19(1):62-9.
- Hager J, Clement K, Francke S et al. A polymorphism in the 5' untranslated region of the human ob gene is associated with low leptin levels. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 200-5
- Hampton, T. Depression care effort brings dramatic drop in large HMO population's suicide rate. *JAMA*, 2010. 303(19): p. 1903-5.
- Hanson MA, Cherezov V, Griffith MT, Roth CB, Jaakola VP, et al. 2008. A specific cholesterol binding site is established by the 2.8 Å structure of the human  $\beta$ 2 adrenergic receptor. *Structure* 16:897–905
- Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 1997; 170:205–228.
- Hart Sailors ML et al.: Genetic variation and decreased risk for obesity in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 548-57.

- Harvey, J., Ashford, M.L. Leptin in the CNS: much more than a satiety signal. *Neuropharmacology* 2003; 44, 845–854.
- Herbert J. Cortisol and depression: three questions for psychiatry. *Psychol Med*. 2013 Mar; 43(3):449-69
- Hepgul N, et al. Transcriptomics in Interferon- $\alpha$ -Treated Patients Identifies Inflammation-, Neuroplasticity- and Oxidative Stress-Related Signatures as Predictors and Correlates of Depression. *Neuropsychopharmacology* (2016) 41, 2502–2511.
- Hek K, Demirkan A, Lahti J. A genome-wide association study of depressive symptoms. *Biol Psychiatry*. 2013 Apr 1;73(7):667-78.
- Hesselbrock V, Dick D, Hesselbrock M, Foroud T, Schuckit M, Edenberg H, Bucholz K, Kramer J, Reich T, Goate A, Bierut L, Rice JP, Nurnberger JI Jr. The search for genetic risk factors associated with suicidal behavior. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004 May;28(5 Suppl):70S-76S.
- Hill SY, et al. ASTN1 and alcohol dependence: family-based association analysis. *Am J Med Genet* 2012 Jun;159B(4):445-55.
- Holmans P, Weissman MM, Zubenko GS, Scheftner WA, Crowe RR, DePaulo JR Jr, et al. Genetics of recurrent early-onset major depression (GenRED): Final genome scan report. *Am J Psychiatry*. 2007; 164:248–258.
- Hong CJ, Pan GM, Tsai SJ: Association study of onset age, attempted suicide, aggressive behavior, and schizophrenia with a serotonin 1B receptor (A-161 T) genetic polymorphism. *Neuropsychobiology* 2004, 49(1):1–4.
- Horiuchi Y, Nakayama J, Ishiguro H, Ohtsuki T, Detera-Wadleigh SD, Toyota T, Yamada K, Nankai M, Shibuya H, Yoshikawa T, Arinami T. Possible association between a haplotype of the GABA-A receptor alpha 1 subunit gene (GABRA1) and mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2004 Jan 1;55(1):40-5.
- Huang YY, Oquendo MA, Friedman JM, Greenhill LL, Brodsky B, Malone KM, Khait V, Mann JJ: Substance abuse disorder and major depression are associated with the human 5-HT1B receptor gene (HTR1B) G861C polymorphism. *Neuropsychopharmacology* 2003, 28:163-169.
- Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, et al. A genome-wide association study identifies two novel susceptibility loci and trans population polygenicity associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2017 Jan 24.
- Ikonen E. Cellular cholesterol trafficking and compartmentalization. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9:125–38.
- Ingason A, Rujescu D, Cichon S, Sigurdsson E, Sigmundsson T, Pietilainen OP, et al. Copy Number variations of chromosome 16p13.1 region associated with schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2011; 16(1): 17-25
- Innis SM. Dietary (n-3) fatty acids and brain development. *J Nutr* 2007;137:855–859.
- Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. Año 2016. [www.ine.es](http://www.ine.es)
- International Schizophrenia C. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature*. 2008; 455(7210):237–41.
- Iribarren, C., Reed, D.M., Wergowske, G., Burchfiel, C.M., Dwyer, J.H. Serum cholesterol level and mortality due to suicide and trauma in the Honolulu Heart Program. *Archives of Internal Medicine* 1995; 155, 695–700.



- Jafurulla M, Pucadyil TJ, Chattopadhyay A. 2008. Effect of sphingomyelinase treatment on ligand binding activity of human serotonin 1A receptors. *Biochim. Biophys. Acta* 1778:2022–25
- Jamison KR. Suicide and bipolar disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 1986; 487:301–315.
- Joiner TE JR, Brown JS, Wingate LR. The psychology and neurobiology of suicidal behaviour. *Annu Rev Psychol* 2005;56:287–314
- Jones I, Craddock N. Bipolar disorder and childbirth: the importance of recognising risk. *Br J Psychiatry* 2005;186:453–4.
- Jongmans MC, Admiraal RJ, van der Donk KP, Vissers LE, Baas AF, Kapusta L, van Hagen JM, Donnai D, de Ravel TJ, Veltman JA, Geurts van Kessel A, De Vries BB, Brunner HG, Hoefsloot LH, van Ravenswaaij CM. CHARGE syndrome: the phenotypic spectrum of mutations in the CHD7 gene. *J Med Genet.* 2006 Apr;43(4):306–14.
- Jorm AF, Mather KA, Butterworth P, Anstey KJ, Christensen H, et al. (2007) APOE genotype and cognitive functioning in a large age-stratified population sample. *Neuropsychology* 21: 1–8.
- Jow, G.M., Yang, T.T., Chen, C.L. Leptin and cholesterol levels are low in major depressive disorder, but high in schizophrenia. *J. Affect. Disord* 2006. 90, 21–27.
- Kähler AK, Otnaess MK, Wirgenes KV, Hansen T, Jönsson EG, Agartz I, Hall H, Werge T, Morken G, Mors O, Mellerup E, Dam H, Koefod P, Melle I, Steen VM, Andreassen OA, Djurovic S. Association study of PDE4B gene variants in Scandinavian schizophrenia and bipolar disorder multicenter case-control samples. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2010 Jan 5;153B(1):86–96.
- Kalipatnapu S, Chattopadhyay A. 2007. Membrane organization and function of the serotonin 1A receptor. *Cell. Mol. Neurobiol.* 27:1097–116
- Kamali, M, Oquendo, MA, Mann JJ. Understanding the neurobiology of suicidal behaviour. *Depress Anxiety* 2001;14(3):164–176
- Kaplan, J.R., Manuck, S.B., Shively, C. The effects of fat and cholesterol on social behavior in monkeys. *Psychosomatic Medicine* 1991; 53 (6), 634–642.
- Kaplan, J.R., Muldoon, M.F., Manuck, S.B., Mann, J.J., 1997. Assessing the observed relationship between low cholesterol and violence-related mortality. implications for suicide risk. *Annals of the New York Academy of Sciences* 836, 57–80.
- Kaplan, J.R., Shively, C.A., Fontenot, M.B., Morgan, T.M., Howell, S.M., Manuck, S.B., Muldoon, M.F., Mann, J.J. Demonstration of an association among dietary cholesterol, central serotonergic activity, and social behaviour in monkeys. *Psychosomatic Medicine* 1994; 56, 479–484.
- Katzung BG. *Basic and Clinical Pharmacology.* New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2007.
- Kelley RI, Hennekam RC. The Smith–Lemli–Opitz syndrome. *J Med Genet* 2000;37:321–35
- Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ: Major depression and phobias: the genetic and environmental sources of comorbidity. *Psychol Med* 1993;23:361–371.
- Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. Familial influences on the clinical characteristics of major depression: a twin study. *Acta Psychiatr Scand* 1992;86:371–8.

- Kessler RC, Borges G, Walters EE. Prevalence of and risk factors for lifetime suicide attempts in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56(7):617–626.
- Kessler RC, Zhao S, Blazer DG, Swartz M: Prevalence, correlates, and course of minor depression and major depression in the National Comorbidity Survey. *J Affect Dis* 1997; 45:19–30.
- Kia-Keating BM, Glatt SJ, Tsuang MT. Meta-analyses suggest association between COMT, but not HTR1B, alleles, and suicidal behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;144B:1048–53.
- Kim CD, Seguin M, Therrien N, Riopel G, Chawky N, Lesage AD, Turecki G: Familial aggregation of suicidal behavior: a family study of male suicide completers from the general population. *Am J Psychiatry* 2005, 162(5):1017–1019.
- Kim J.M., Stewart R., Kang H.J., Jeong B.O., Kim S.Y., Bae K.Y., Kim S.W., Shin I.S., and Yoon J.S.: Longitudinal associations between serum cholesterol levels and suicidal ideation in an older Korean population. *J. Affect. Disord.* 2014; 152–154: pp. 517–521
- Kitajka K, Sinclair AJ, Weisinger RS, Weisinger HS, Mathai M, Jayasooriya AP, Halver JE, Puskás LG. Effects of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids on brain gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Jul 27;101(30):10931–6.
- Kivipelto M, et al: Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: a population-based study. *Neurology* 2001; 56:1683–1689.
- Kohli MA, Salyakina D, Pfennig A, Lucae S, Horstmann S, Menke A, Kloiber S, Hennings J, Bradley BB, Ressler KJ, Uhr M, Muller-Myhsok B, Holsboer F, Binder EB: Association of genetic variants in the neurotrophic receptor- encoding gene NTRK2 and a lifetime history of suicide attempts in depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 2010, 67:348–359.
- Komara M, John A, Suleiman J, Ali BR, Al-Gazali L. Clinical and molecular delineation of dysequilibrium syndrome type 2 and profound sensorineural hearing loss in an inbred Arab family. *Am J Med Genet A*. 2016 Feb;170A(2):540–3.
- Kraus, T., Haack, M., Schuld, A., Hinze-Selch, D., Pollmacher, T. Low leptin levels but normal body mass indices in patients with depression or schizophrenia. *Neuroendocrinology* 2001; 73, 243–247.
- Kunugi, H., Takei, N., Aoki, H., Nanko, S. Low serum cholesterol in suicide attempters. *Biological Psychiatry* 1997; 41, 196–200.
- Lajoie, P., Nabi, I.R., 2007. Regulation of raft-dependent endocytosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 11, 644–653.
- Lalovic A, Klempan T, Sequeira A, Luheshi G, Turecki G. Altered expression of lipid metabolism and immune response genes in the frontal cortex of suicide completers. *J Affect Disord*. 2010 Jan;120(1-3):24–31.
- Lalovic A, Levy E, Luheshi G, Canetti L, Grenier E, Sequeira A, et al. Cholesterol content in brains of suicide completers. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:159–66.
- Lantieri F, Glessner JT, Hakonarson H, Elia J, Devoto M. Analysis of GWAS top hits in ADHD suggests association to two polymorphisms located in genes expressed in the cerebellum. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010 Sep;153B(6):1127–33.
- Law, M.R., Thompson, S.G., Wald, N.J. Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol. *British Medical Journal* 1994; 308, 373–379.

- Lee, H.J., Kim, Y.K. Serum lipid levels and suicide attempts. *Acta Psychiatr. Scand* 2003; 108, 215–221.
- Lee Y, Mattai A, Long R, Rapoport JL, Gogtay N, Addington AM. Microduplications disrupting the MYT1L gene (2p25.3) are associated with schizophrenia. *Psychiatr Genet*. 2012 Aug;22(4):206-9.
- Lehmann, H. E., Fenton, F. R., Deutsch, M., Feldman, S. and Engelsmann, F. An 11-year follow-up study of 110 depressed patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1988; 78: 57–65.
- Lesch K-P, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274: 1527–1531.
- Lester D: Serum cholesterol levels and suicide: a meta-analysis. *Suicide Life Threat Behav* 2002; 32:333–346.
- Lewis MD, Hibbeln JR, Johnson JE, Lin YH, Hyun DY, Loewke JD. Suicide deaths of active-duty US military and omega-3 fatty-acid status: a case-control comparison. *J Clin Psychiatry*. 2011 Aug 23.
- Li D, He L. Further clarification of the contribution of the tryptophan hydroxylase (TPH) gene to suicidal behavior using systematic allelic and genotypic meta-analyses. *Hum Genet* 2006; 119: 233–240.
- Li J, Yoshikawa A, Meltzer HY. Replication of rs300774, a genetic biomarker near ACP1, associated with suicide attempts in patients with schizophrenia: Relation to brain cholesterol biosynthesis. *J Psychiatr Res*. 2017 Nov;94:54-61. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.06.005. Epub 2017 Jun 16.
- Lin PY, Huang SY, Su KP. A Meta-Analytic Review of Polyunsaturated Fatty Acid Compositions in Patients with Depression. *Biological Psychiatry*. 2010;68(2):140–147.
- Lindberg, G., Larsson, G., Setterlind, S., Rastam, L. Serum lipids and mood in working men and women in Sweden. *J. Epidemiol. Community Health* 1994; 48, 360–363.
- Lingwood D, Simons K. 2010. Lipid rafts as a membrane-organizing principle. *Science* 327:46–50
- Liu H, Yang N, Fei Z, et al. Analysis of plasma miR-208a and miR-370 expression levels for early diagnosis of coronary artery disease. *Biomedical Reports*. 2016;5(3):332-336. doi:10.3892/br.2016.726.
- Logan, A.C. Neurobehavioral aspects of omega-3 fatty acids: possible mechanisms and therapeutic value in major depression. *Altern. Med. Rev* 2003; 8, 410–425.
- London, E.D., Berman, S.M., Chakrapani, S., Delibasi, T., Monterosso, J., Erol, H.K. et al. Short-term plasticity of gray matter associated with leptin deficiency and replacement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: E1212–E1220
- Lopez JP, Fiori LM, Gross JA, Labonte B, Yerko V, Mechawar N, Turecki G. Regulatory role of miRNAs in polyamine gene expression in the prefrontal cortex of depressed suicide completers. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Jan;17(1):23-32.
- López-Ibor, J.J.; Alonso, J.; Haro, J.M. European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMEd): contributions for the mental health in Spain. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 2007; 35(S2): 1-3.
- López-León S, Janssens AC, González-Zulo- eta Ladd AM, Del-Favero J, Claes SJ, Oostra BA, van Duijn CM: Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2008;13:772–785.

- Loranger, A., International Personality Disorder Examination: ICD-10 Module 1995, Washington DC: American Psychiatric Press.
- Lu XY, Kim CS, Frazer A, Zhang W. Leptin: a potential novel antidepressant. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Jan 31;103(5):1593-8.
- Lyddon R, Dwork AJ, Keddache M, Siever LJ, Dracheva S. Serotonin 2c receptor RNA editing in major depression and suicide. *World J Biol Psychiatry*. 2013 Dec;14(8):590-601.
- Madison BB. Srebp2: A master regulator of sterol and fatty acid synthesis. *Journal of Lipid Research*. 2016;57(3):333-335. doi:10.1194/jlr.C066712
- Maes M, Smith R, Christophe A et al. Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: relationship with immune-inflammatory markers. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1997; 95, no. 3: 212–221.
- Maes M, Smith R, Christophe A, Cosyns P, Desnyder R, Meltzer H. Fatty acid composition in major depression: decreased omega 3 fractions in cholesteryl esters and increased C20: 4 omega 6/C20:5 omega 3 ratio in cholesteryl esters and phospholipids. *J Affect Disord* 1996;38:35–46.
- Maes, M., Bosmans, E., Meltzer, H.Y., Scharpe, S., Suy, E. Interleukin-1 beta: a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? *Am. J. Psychiatry* 1993;150, 1189–1193.
- Maes, M., Meltzer, H.Y., Bosmans, E., Bergmans, R., Vandoolaeghe, E., Ranjan, R., Desnyder, R. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *J. Affect. Disord* 1995. 34, 301–309.
- Malhotra D, McCarthy S, Michaelson JJ, Vacic V, Burdick KE, Yoon S, et al. High frequencies of de novo CNVs in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuron*. 2011; 72(6):951–63.
- Mamalakis G, Tornaritis M, Kafatos A. Depression and adipose essential polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002;67:311–318.
- Mandelli L, Serretti A. Gene environment interaction studies in depression and suicidal behavior: an update. *Neurosci Biobehav Rev*. Epub July 22, 2013.
- Mandelli L, Serretti A. Gene environment interaction studies in depression and suicidal behavior: an update. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:2375–97.
- Mann J.J., and Currier D.: A review of prospective studies of biologic predictors of suicidal behavior in mood disorders. *Arch. Suicide Res*. 2007; 11: pp. 3-16
- Mann JJ, Arango V, Underwood MD: Serotonin and suicidal behavior. *Ann N Y Acad Sci* 1990, 600:476–484.
- Mann JJ, Brent DA, Arango V. The neurobiology and genetics of suicide and attempted suicide: a focus on the serotonergic system. *Neuropsychopharmacol* 2001;24(5):467-477
- Mann JJ, et al. Candidate Endophenotypes for Genetic Studies of Suicidal Behavior. *Biol Psychiatry*. 2009 April 1; 65(7): 556–563.
- Mann JJ, Waternaux C, Haas GL, Malone KM. Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 1999 Feb;156(2):181-9.
- Mann JJ: A current perspective of suicide and attempted suicide. *Ann Intern Med* 2002, 136:302–311.

- Mann JJ. 2013 The serotonergic system in mood disorders and suicidal behaviour. *Phil Trans R Soc B* 368: 20120537.
- Mann JJ. Neurobiology of suicidal behavior. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4(10):819–828.
- Mann, J. J.*et al.* Suicide prevention strategies: a systematic review. *JAMA*294, 2064–2074 (2005).
- Mann, JJ, Stoff, DM. A synthesis of current findings regarding neurobiological correlates and treatment of suicidal behaviour. *Ann N Y Acad Sci* 1997;836:352–363
- Marcello MA, Calixto AR, de Almeida JF, et al. Polymorphism in LEP and LEPR May Modify Leptin Levels and Represent Risk Factors for Thyroid Cancer. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:173218. doi: 10.1155/2015/173218.
- Marchini J, Donnelly P, Cardon LR. Genome-wide strategies for detecting multiple loci that influence complex diseases. *Nat Genet.* 2005; 37:413–417.
- Marcinko D, Marcinko V, Karlović D, Marcinko A, Martinac M, Begić D, et al. Serum lipid levels and suicidality among male patients with schizoaffective disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:193-6.
- Maser, J. D., Akiskal, H. S., Schettler, P., Scheftner, W., Mueller, T., Endicott, J., Solomon, D. and Clayton, P. Can Temperament Identify Affectively Ill Patients Who Engage in Lethal or Near-Lethal Suicidal Behavior? A 14-Year Prospective Study. *Suicide and Life-Threat Behavi*, 2002; 32: 10–32.
- Matochik, J.A., London, E.D., Yildiz, B.O., Ozata, M., Caglayan, S., DePaoli, A.M. et al. Effect of leptin replacement on brain structure in genetically leptin-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 2851–2854
- McGirr, A.*et al.* Impulsive-aggressive behaviours and completed suicide across the life cycle: a predisposition for younger age of suicide. *Psychol. Med.*38, 407–417 (2008).
- McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonte B, Szyf M, Turecki G, Meaney MJ: Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 2009, 12:342-348.
- McGuffin P, Katz R, Rutherford J, Watkins S. A hospital based twin register of the Heritability of DSM-IV Unipolar Depression. *Arc Gen Psychiatry* 1996;53:129–36.
- McGuffin P, Perroud N, Uher R, Butler A, Aitchison KJ, Craig I, Lewis C, Farmer A. The genetics of affective disorder and suicide. *Eur Psychiatry.* 2010 Jun;25(5):275-7.
- McNally, L., Bhagwagar, Z., Hannestad, J. Inflammation, glutamate, and glia in depression: a literature review. *CNS Spectr* 2008; 13, 501–510.
- McNamara RK, Liu Y. Reduced expression of fatty acid biosynthesis genes in the prefrontal cortex of patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2011 Mar;129(1-3):359-63.
- McNamara RK, Carlson SE. Role of omega-3 fatty acids in brain development and function: potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006;75:329–349.
- McQuillin A, Bass N, Anjorin A, Lawrence J, Kandaswamy R, Lydall G, et al. Analysis of genetic deletions and duplications in the University College London bipolar disorder case control sample. *European journal of human genetics: EJHG.* 2011; 19(5):588–92.
- Meirhaeghe A, Crowley V, Lenaghan C, et al. Characterization of the human, mouse and rat PGC1 beta (peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma co-activator 1 beta) gene in vitro and in vivo. *Biochem J.* 2003 Jul 1;373(Pt 1):155-65.

- Middeldorp CM, Sullivan PF, Wray NR, Hottenga JJ, de Geus EJ, van den Berg M, Montgomery GW, Coventry WL, Statham DJ, Andrews G, Slagboom PE, Boomsma DI,
- Martin NG. Suggestive linkage on chromosome 2, 8, and 17 for lifetime major depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009 Apr 5;150B(3):352-8.
- Mikhail FM, Lose EJ, Robin NH, Descartes MD, Rutledge KD, Rutledge SL, Korf BR, Carroll AJ. Clinically relevant single gene or intragenic deletions encompassing critical neurodevelopmental genes in patients with developmental delay, mental retardation, and/or autism spectrum disorders. *Am J Med Genet A.* 2011 Oct;155A(10):2386-96.
- Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Estrategia de Salud Mental del Sistema Nacional de Salud 2009-2013. Sanidad, 2011.
- Ministry of Health Promotion. Prevention of Injury: Guidance Document. Toronto, ON: Standards, Programs and Community Development Branch, Ministry of Health Promotion; 2010.
- Miranda AL, López Jaramillo C, García Valencia J, Ospina Duque J. El uso de endofenotipos en el estudio del componente genético de la esquizofrenia. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 2003;32(3), 237-248.
- Mischoulon D. 2011 The impact of omega-3 fatty acids on depressive disorders and suicidality: can we reconcile 2 studies with seemingly contradictory results? *J. Clin. Psychiat.* 72, 1574 – 1576.
- Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. 1998. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol. Rev.* 78:189–225
- Molcho A, Stanley B, Stanley M: Biological studies and markers in suicide and attempted suicide. *Int Clin Psychopharmacol* 1991, 6(2):77–92.
- Morgan RE, Palinkas LA, Barrett-Connor EL, Wingard DL. Plasma cholesterol and depressive symptoms in older men. *The Lancet* 1993; 341, no. 8837: 75–79.
- Moscicki, E. K. Gender differences in completed and attempted suicides. *Ann. Epidemiol.* 4, 152–158 (1994).
- Moutzouri, E., Elisaf, M., Liberopoulos, E.N., 2011. Hypocholesterolemia. *Current Vascular Pharmacology* 9, 200–212.
- Muiños-Gimeno M, Espinosa-Parrilla Y, Guidi M, et al. Human microRNAs miR-22, miR-138-2, miR-148a, and miR-488 are associated with panic disorder and regulate several anxiety candidate genes and related pathways. *Biol Psychiatry.* 2011 Mar 15;69(6):526-33
- Muldoon MF., Manuck SB., Matthews KA. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 1990; 301, 309–314.
- Muldoon, MF, Manuck, SB, Mendelsohn, AB, Kaplan, JR, Belle, SH, 2001. Cholesterol reduction and non-illness mortality: meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 322 (7277), 11–15.
- Murphy T, et al. Risk and protective genetic variants in suicidal behaviour: association with SLC1A2, SLC1A3, 5-HTR1B & NTRK2 polymorphisms. *Behavioral and Brain Functions* 2011, 7:22.
- Myserud I, Poleszynski VD. Expanding evolutionary psychology: toward a better understanding of violence and aggression. *Social Science Information* 2003; 42:5-50.

- New AS, Gelernter J, Goodman M, Mitropoulou V, Koenigsberg H, Silverman J, Siever LJ: Suicide, impulsive aggression, and HTR1B genotype. *Biol Psychiatry* 2001, 50:62-65.
- Nishiguchi N, Shirakawa O, Ono H, Nishimura A, Nushida H, Ueno Y, Maeda K: Lack of an association between 5-HT1A receptor gene structural polymorphisms and suicide victims. *Am J Med Genet* 2002, 114(4):423-425.
- Nurmi EL; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Moderation of antipsychotic-induced weight gain by energy balance gene variants in the RUPP autism network risperidone studies. *Transl Psychiatry*. 2013 Jun 25;3:e274
- Nurnberger JL Jr, et al. Evidence for a locus on chromosome 1 that influences vulnerability to alcoholism and affective disorder. *Am J Psychiatry* 2001 May;158(5):718-24.
- O'Carroll, P.W., et al., Beyond the Tower of Babel: a nomenclature for suicidology. *Suicide Life Threat Behav*, 1996. 26(3): p. 237-235.
- O'Dushlaine C, Ripke S, Ruderfer DM, Hamilton SP, Fava M, Iosifescu DV, et al. Rare Copy Number Variation in Treatment-Resistant Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry*. 2014. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.10.028
- Ogden CA, Rich ME, Schork NJ, Paulus MP, Geyer MA, Lohr JB, Kuczenski R, Niculescu AB. Candidate genes, pathways and mechanisms for bipolar (manic-depressive) and related disorders: an expanded convergent functional genomics approach. *Mol Psychiatry*. 2004 Nov;9(11):1007-29.
- Ohtani M, Shindo S, Yoshioka N: Polymorphisms of the tryptophan hydroxylase gene and serotonin 1A receptor gene in suicide victims among Japanese. *Tohoku J Exp Med* 2004, 202(2):123-133.
- Olgiati, S., Quadri, M., Fang, M., Rood, J. P.M.A., Saute, J. A., Chien, H. F., et al. *DNAJC6* Mutations Associated With Early-Onset Parkinson's Disease. *Ann Neurol*, 79: 244-256. 2016
- Olie E, Picot MC, Guillaume S, Abbar M, Courtet P. Measurement of total serum cholesterol in the evaluation of suicidal risk. *Journal of Affective Disorders* 2011; 133, no. 1-2: 234-238.
- Olusi SO, Fido AA. Serum lipid concentrations in patients with major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 1996; 40, no. 11:1128-1131.
- Oquendo M.A., Baca-García, E., Mann, J.J., Giner, J. Issues for DSM-V: Suicidal Behavior as a Separate Diagnosis on a Separate Axis. *Am J Psychiatry*. Nov 2008; 165(11): 1383-1384.
- Oquendo MA, Ellis SP, Greenwald S, Malone KM, Weissman MM, Mann JJ. Ethnic and sex differences in suicide rates relative to major depression in the United States. *Am J Psychiatry*. 2001 Oct; 158(10):1652-8.
- Oswald P, Del-Favero J, Massat I, Souery D, Claes S, Van Broeckhoven C, Mendlewicz J: No implication of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene in unipolar affective disorder: evidence from Belgian first and replication patient-control studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005, 15:491-495.
- Pan S, Yang X, Jia Y, Li Y, Chen R, Wang M, Cai D, Zhao R. Intravenous injection of microvesicle-delivery miR-130b alleviates high-fat diet-induced obesity in C57BL/6 mice through translational repression of PPAR- $\gamma$ . *J Biomed Sci*. 2015 Oct 16;22:86.
- Papadopoulou A, Markianos M, Christodoulou C, Lykouras L: Plasma total cholesterol in psychiatric patients after a suicide attempt and in follow-up. *J Affect Disord* 2013, 148:440-443.

- Papakostas GI, Ongür D, Iosifescu DV, Mischoulon D, Fava M. Cholesterol in mood and anxiety disorders: review of the literature and new hypotheses. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:135-42.
- Papakostas GI, Petersen T, Mischoulon D, Hughes ME, Alpert JE, Nierenberg AA, Rosenbaum JF, Fava M: Serum cholesterol and serotonergic function in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2003, 118:137–145.
- Paplos, K., Havaki-Kontaxaki, B., Ferentinos, P., Dasopoulou, M., Kontaxakis, V. Alexithymia, depression and serum lipids in suicide attempters. *Psychiatrike* 2012; 23, 149–152.
- Parekh A, Smeeth D, Milner Y, Thure S. The Role of Lipid Biomarkers in Major Depression. *Healthcare (Basel)*. 2017 Feb 3;5(1).
- Park S et al. No association between serum cholesterol and death by suicide in patients with schizophrenia, bipolar affective disorder, or major depressive disorder. *Behavioral and Brain Functions* 2013, 9:45
- Park YM, Lee BH, Lee SH. The association between serum lipid levels, suicide ideation, and central serotonergic activity in patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders* 2014;159: 62–65
- Partonen T, Haukka J, Virtamo J, Taylor PR, Lönnqvist J. Association of low serum total cholesterol with major depression and suicide. *The British Journal of Psychiatry* 1999: 175, 259–262.
- Pawlak J, et al. Suicide behavior as a quantitative trait and its genetic background. *J Affect Disord*. 2016 Dec;206:241-250. doi: 10.1016/j.jad.2016.07.029. Epub 2016 Jul 19
- Paykel ES. Life stress, depression and attempted suicide. *J Human Stress*. 1976;2(3):3–12.
- Peet M, Murphy B, Shay J, Horrobin D. Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol Psychiatry* 1998;43:315–319.
- Paz-Filho G, Mastronardi CA, Licinio J. Leptin treatment: facts and expectations. *Metabolism*. 2015 Jan;64(1):146-56
- Perlis RH, Huang J, Purcell S, Fava M, Rush AJ, et al. (2010) Genome-Wide Association Study of Suicide Attempts in Mood Disorder Patients. *Am J Psychiatry* 167: 1499–1507.
- Perlis RH, Ruderfer D, Hamilton SP, Ernst C. Copy number variation in subjects with major depressive disorder who attempted suicide. *PLoS One*. 2012; 7(9):e46315.
- Perlis, RH, et al. Genome-Wide Association Study of Suicide Attempts in Mood Disorder Patients. *Am J Psychiatry*. 2010 December ; 167(12): 1499–1507
- Pettit JW, Lewinsohn PM, Roberts RE, Seeley JR, Monteith L. The long-term course of depression: Development of an empirical index and identification of early adult outcomes [published online ahead of print July 8]. *Psychol Med*. 2008
- Phillips MR, Li X, Zhang Y. Suicide rates in China, 1995–1999. *Lancet* 2002; 359: 835–840.
- Pike, L.J., 2009. The challenge of lipid rafts (Suppl). *Journal of Lipid Research* 50, S323–S328.
- Pitman, A., Krysinska, K., Osborn, D., King, M., 2012. Suicide in young men. *Lancet* 379, 2383–2392.
- Pokorny, A., Prediction of suicide in psychiatric patients: report of a prospective study. *Arch Gen Psychiatry*, 1983. 40: p. 249-257.



- Poletti S, Aggio V, Bollettini I, Falini A, Colombo C, Benedetti F. SREBF-2 polymorphism influences white matter microstructure in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2016 Nov 30;257:39-46.
- Pompili M, Innamorati M, Lester D, Girardi P, Tatarelli R: Nearly lethal resuscitated suicide attempters have no low serum levels of cholesterol and triglycerides. *Psychol Rep* 2010, 106:785–790.
- Pooley EC, Houston K, Hawton K, et al. Deliberate self-harm is associated with allelic variation in the tryptophan hydroxylase gene (TPH A779C), but not with polymorphisms in five other serotonergic genes. *Psychol Med* 2003;33:775–83.
- Qi L, Hongjuan H, Ning G, Zhengbin H, Yanjiang X, Tiebo Z, Zhijun H, Qiong W. miR-370 is stage-specifically expressed during mouse embryonic development and regulates Dnmt3a. *FEBS Lett.* 2013 Mar 18;587(6):775-81.
- Quinton ND, Lee AJ, Ross RJ, Eastell R, Blakemore AI. A single nucleotide polymorphism (SNP) in the leptin receptor is associated with BMI, fat mass and leptin levels in postmenopausal Caucasian women. *Hum Genet.* 2001 Mar;108(3):233-6.
- Ranjekar PK, et al. Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry Res* 2003;121:109–122.
- Rao JS, et al. n-3 polyunsaturated fatty acid deprivation in rats decreases frontal cortex BDNF via a p38 MAPK-dependent mechanism. *Mol Psychiatry* 2007;12:36–46.
- Reis TC, Silva RR, Pena GG, Domingos PL, Pereira CS, Farias LC, Santos SH, Jones KM, de Paula AM, Rodrigues Neto JF, Velásquez-Meléndez G, Guimarães AL. Sex, age and smoking, but not genetic variation in LEPR (rs1137101), are associated with depressive symptoms. *Psychiatr Genet.* 2015 Jun;25(3):137-8.
- Rejeb I, Saillour Y, Castelnaud L, Julien C, Bienvenu T, Taga P, Chaabouni H, Chelly J, Ben Jemaa L, Bahi-Buisson N. A novel splice mutation in PAK3 gene underlying mental retardation with neuropsychiatric features. *Eur J Hum Genet.* 2008 Nov;16(11):1358-63.
- Rich CL, Ricketts JE, Fowler RC, Young D. Some differences between men and women who commit suicide. *Am J Psychiatry.* 1988 Jun;145(6):718-22.
- Roy A, Agren H, Pickar D, Linnoila M, Doran AR, Cutler NR, Paul SM: Reduced CSF concentrations of homovanillic acid and homovanillic acid to 5-hydroxyindoleacetic acid ratios in depressed patients: relationship to suicidal behavior and dexamethasone nonsuppression. *Am J Psychiatry* 1986, 143(12):1539–1545.
- Roy A, Rylander G, Forslund K, Asberg M, Mazzanti CM, Goldman D, et al. Excess tryptophan hydroxylase 17 779C allele in surviving cotwins of monozygotic twin suicide victims. *Neuropsychobiology* 2001;43:233–6.
- Roy A, Segal NL. Suicidal behavior in twins: a replication. *J Affect Disord* 2001, 66:71-74.
- Roy A. Family history of suicide. *Arch Gen Psychiatry.* 1983;40(9): 971–974.
- Roy B, Wang Q, Palkovits M, Faludi G, Dwivedi Y. Altered miRNA expression network in locus coeruleus of depressed suicide subjects. *Sci Rep.* 2017 Jun 29;7(1):4387. doi: 10.1038/s41598-017-04300-9.
- Rujescu D, Giegling I, Sato T, Moller HJ: Lack of association between serotonin 5-HT1B receptor gene polymorphism and suicidal behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003, 116B:69-71.

- Rujescu D, Giegling I. The Genetics of Neurosystems in Mental Ill-Health and Suicidality: Beyond Serotonin. *Journal of European Psychiatry* 2010; 25: 272–274
- Runeson B. Mental disorder in youth suicide. DSM-III-R Axes I and II. *Acta Psychiatr Scand*. 1989;79(5):490–497.
- Rybakowski, J., Ainiyet, J., Szajnerman, Z., Zakrzewska, M. The study of the relationship between cholesterol and lipid concentration and suicidal behavior in patients with schizophrenia affective illness. *Psychiatr Pol* 1996; 30, 699–712.
- Sadkowski M, et al. The role of the serotonergic system in suicidal behavior. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2013;9 1699–1716.
- Saiz, J. Problemas éticos de la genética psiquiátrica. I Congreso Virtual de Psiquiatria, 2000.
- Schratt G. Fine-tuning neural gene expression with microRNAs. *Curr Opin Neurobiol*. 2009 Apr;19(2):213-9.
- Schmitt et al., 2014. Schmitt A., Malchow B., Hasan A., and Falkai P.: The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. *Front. Neurosci*. 2014; undefined: pp. 8
- Schosser A, Butler AW, Ising M, Perroud N, Uher R, et al. (2011) Genomewide Association Scan of Suicidal Thoughts and Behaviour in Major Depression. *PLoS ONE* 6(7): e20690. doi:10.1371/journal.pone.0020690
- Schwarz M, Lund EG, Russell DW. Two 7 $\alpha$ -hydroxylase enzymes in bile acid biosynthesis. *Curr Opin Lipidol*. 1998;9(2):113–118.
- Sebastião, A.M., Colino-Oliveira, M., Assaife-Lopes, N., Dias, R.B., Ribeiro, J.A., 2013. Lipid rafts, synaptic transmission and plasticity: impact in age-related neuro-degenerative diseases. *Neuropharmacology* 64, 97–107.
- Seguí Montesinos, J., Las tentativas autolíticas reincidentes en el servicio de urgencias de un hospital general. *Psiquis*, 1989. 10: p. 264-268.
- Sequeira A, Mamdani F, Ernst C, Vawter MP, Bunney WE, Lebel V, Rehal S, Klempan T, Gratton A, Benkelfat C, Rouleau GA, Mechawar N, Turecki G: Global brain gene expression analysis links glutamatergic and GABAergic alterations to suicide and major depression. *PLoS One* 2009, 4: e6585.
- Serretti A, Calati R, Giegling I, et al. Serotonin receptor HTR1A and HTR2C variants and personality traits in suicide attempters and controls. *J Psychiatr Res* 2009;43:519–25.
- Serretti A, Mandelli L, Giegling I, Schneider B, Hartmann AM, Schnabel A, Maurer K, Moller HJ, Rujescu D: HTR2C and HTR1A gene variants in German and Italian suicide attempters and completers. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007, 144B(3):291–299.
- Shapiro S, Waltzer H. Successful suicides and serious attempts in a general hospital over 15-year period. *Gen Hosp Psychiatry*. 1980 Jun;2(2):118-26.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett-Sheehan K, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar G. The MINI International Neuropsychiatric Interview (MINI): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 20): 22-23.
- Shibata H, Kumagai S, Watanabe S, Suzuki T. Relationship of serum cholesterol and vitamin E to depressive status in the elderly. *Journal of Epidemiology* 1999; 9, no. 4: 61– 267.
- Shin HY, et al. Associations between serum lipid levels and suicidal ideation among Korean older people. *J Affect Disord*. 2016 Jan 1;189:192-8.

- Sjögren B, Csöregi L, Svenningsson P. 2008. Cholesterol reduction attenuates 5-HT<sub>1A</sub> receptor-mediated signaling in human primary neuronal cultures. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 378:441–46
- Sjögren B, Hamblin MW, Svenningsson P. 2006. Cholesterol depletion reduces serotonin binding and signaling via human 5-HT<sub>7A</sub> receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 552:1–10
- Sjögren B, Svenningsson P. 2007. Depletion of the lipid raft constituents, sphingomyelin and ganglioside, decreases serotonin binding at human 5-HT<sub>7A</sub> receptors in HeLa cells. *Acta Physiol.* 190:47–53
- Smalheiser NR, Lugli G, Rizavi HS, Torvik VI, Turecki G, Dwivedi Y. MicroRNA expression is down-regulated and reorganized in prefrontal cortex of depressed suicide subjects. *PLoS One.* 2012;7(3):e33201.
- Sokolowski M, Wasserman J, Wasserman D. Genome-wide association studies of suicidal behaviors: A review. *European Neuropsychopharmacology* 2014; 24, 1567–1577
- Stenager E.N., Madsen C., Stenager E., and Boldsen J.: Suicide in patients with stroke: epidemiological study. *BMJ* 1998; 316: pp. 1206
- Sublette ME, Vaquero C, Baca-Garcia E, Pachano G, Huang YY, Oquendo MA, Mann JJ. Lack of association of SNPs from the FADS1-FADS2 gene cluster with major depression or suicidal behavior. *Psychiatr Genet.* 2016 Apr;26(2):81-6.
- Sublette ME, Oquendo MA, Mann JJ: Rational approaches to the neurobiologic study of youth at risk for bipolar disorder and suicide. *Bipolar Disord* 2006;8:526-42
- Sublette, ME, Hibbeln, JR, Galfalby, H, Oquendo, MA, Mann, JJ: Omega-3 polyunsaturated essential fatty acid status as a predictor of future suicide risk. *Am J Psychiatry* 2006;163(6):1100-2.
- Szatkiewicz JP, Neale BM, O'Dushlaine C, Fromer M, Goldstein JJ, Moran JL, Chambert K, Kähler A, Magnusson PK, Hultman CM, Sklar P, Purcell S, McCarroll SA, Sullivan PF. Detecting large copy number variants using exome genotyping arrays in a large Swedish schizophrenia sample. *Mol Psychiatry.* 2013 Nov;18(11):1178-84.
- Tanskanen, A., Vartiainen, E., Tuomilehto, J., Viinamäki, H., Lehtonen, J., Puska, P. High serum cholesterol and risk of suicide. *American Journal of Psychiatry* 2000; 157, 648–650.
- Teasdale T.W., and Engberg A.W.: Suicide after a stroke: a population study. *J. Epidemiol. Community Health* 2001; 55: pp. 863-866
- Terao T, Iwata N, Kanazawa K, Takano T, Takahashi N, Hayashi T, Sugawara Y. Low serum cholesterol levels and depressive state in human dock visitors. *Acta Psychiatr Scand.* 2000 Mar;101(3):231-4.
- Thelma Beatriz G-C, Isela J-R, Alma G, et al. Association between HTR2C gene variants and suicidal behaviour: a protocol for the systematic review and meta-analysis of genetic studies. *BMJ Open* 2014;4:e005423. doi:10.1136/bmjopen-2014-005423
- Thompson AH. Younger onset of depression is associated with greater suicidal intent. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2008; 43:538–544.
- Thornicroft G, Sartorius N. The course and outcome of depression in different cultures: 10-year follow-up of the WHO Collaborative Study on the Assessment of Depressive Disorders. *Psychological Medicine*, 1993; 23: 1023-1032

- Tovilla-Zarate CA, Gonzalez-Castro TB, Juarez-Rojop I, et al. Study on genes of the serotonergic system and suicidal behavior: protocol for a case-control study in Mexican population. *BMC Psychiatry* 2014;14:29.
- Traskman L, Asberg M, Bertilsson L, Sjostrand L: Monoamine metabolites in CSF and suicidal behavior. *Arch Gen Psychiatry* 1981, 38(6):631–636.
- Troisi A. Cholesterol in coronary heart disease and psychiatric disorders: same or opposite effects on morbidity risk? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2009; 33, 125–132.
- Tsai SY, Kuo CJ, Chen CC, Lee HC: Risk factors for completed suicide in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002, 63:469–476.
- Turecki, G. The molecular bases of the suicidal brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 2014; 15,802–816.
- Ul Hussain M. Micro-RNAs (miRNAs): genomic organisation, biogenesis and mode of action. *Cell Tissue Res.* 2012 Aug;349(2):405-13.
- Vaquero-Lorenzo, C., Baca-Garcia, E., Diaz-Hernandez, M., Perez- Rodriguez, M.M., Fernandez-Navarro, P., Giner, L., Carballo, J.J., Saiz-Ruiz, J., Fernandez-Piqueras, J., Baldomero, E.B., de Leon, J., Oquendo, M.A, 2008. Association study of two polymorphisms of the serotonin-2A receptor gene and suicide attempts. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 147B, 645–649.
- Värnik, P., 2012. Suicide in the world. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 9, 760–771.
- Vergnes L, Chin RG, de Aguiar Vallim T, Fong LG, Osborne TF, Young SG, Reue K. SREBP-2-deficient and hypomorphic mice reveal roles for SREBP-2 in embryonic development and SREBP-1c expression. *J Lipid Res.* 2016 Mar;57(3):410-21.
- Verma S, Trivedi JK, Singh H, Dalal PK, Asthana OP, Srivastava JS, Mishra R, Ramakant, Sinha PK. Serum lipid profile in suicide attempters. *Indian J Psychiatry.* 1999 Oct;41(4):300-6.
- Vevera, J., Fisar, Z., Kvasnicka, T., Zdenek, H., Stárková, L., Ceska, R., Papezová, H., 2005. Cholesterol-lowering therapy evokes time-limited changes in serotonergic transmission. *Psychiatry Research* 133, 197–203.
- Voracek M: Genetic factors in suicide: reassessment of adoption studies and individuals' beliefs about adoption study findings. *Psychiatr Danub* 2007, 19(3):139–153.
- Waelsch H, Sperry WB, Stoyanoff VA. A study of the synthesis and deposition of lipids in brain and other tissues with deuterium as an indicator. *J Biol Chem* 1940;135:291–6.
- Waelsch H, Sperry WB, Stoyanoff VA. Lipid metabolism in brain during myelination. *J Biol Chem* 1940;135:297–302.
- Wahle KW, Rotondo D, Heys SD. Polyunsaturated fatty acids and gene expression in mammalian systems. *Proc Nutr Soc.* 2003 May;62(2):349-60.
- Wang, Yvan-Charvet L, Lütjohann, D, Mulder, M, Vanmierlo, T, Kim, TW, Tall, AR, 2008. ATP-binding cassette transporters G1 and G4 mediate cholesterol and desmosterol efflux to HDL and regulate sterol accumulation in the brain. *FASEB Journal* 22 (4), 1073–1082.
- Wasserman D, Sokolowski M, Rozanov V, Wasserman J. The CRHR1 gene - a marker for suicidality in depressed males exposed to low stress. *Genes Brain Behav* 2008;7:14–9.

- Waterham HR. Defects of cholesterol biosynthesis. *FEBS Lett* 2006;580:5442–9.
- Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J, Lepine JP, Newman SC, Rubio-Stipec M, Wells JE, Wickramaratne PJ, Wittchen HU, Yeh EK. Prevalence of suicide ideation and suicide attempts in nine countries. *Psychol Med*. 1999; 29(1):9–17.
- Westling S, Ahrén B, Träskman-Bendz L, Westrin A. Low CSF leptin in female suicide attempters with major depression. *J Affect Disord*. 2004 Jul;81(1):41-8.
- Wexler EM, Geschwind DH, Palmer TD. Lithium regulates adult hippocampal progenitor development through canonical wnt pathway activation. *Mol Psychiatry*. 2008;13:285–92.
- Willour VL, Zandi PP, Badner JA, Steele J, Miao K, Lopez V et al. Attempted suicide in bipolar disorder pedigrees: evidence for linkage to 2p12. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 725–727.
- Willour VL, Seifuddin F, Mahon PB, et al. A genome-wide association study of attempted suicide. *Mol Psychiatry*. 2012 Apr;17(4):433-44.
- Wolfersdorfa MMA, Kellera F, Maierc V, Fröscherb W, Kaschkaa WP: Serum cholesterol, triglyceride and suicide in depressed patients: results of a controlled group comparison of depressed patients who committed violent suicide with non-suicidal depressives and lower backpain patients. *Arch Suicide Res* 1996:161–170.
- World Health Organization. Suicide prevention (SUPRE). Vol 2012 2012.
- World Health Statistics. World Health Organization 2014.
- Xie L, Innis SM. Association of fatty acid desaturase gene polymorphisms with blood lipid essential fatty acids and perinatal depression among Canadian women: a pilot study. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2009;2(4-5):243-50.
- Yamada K, Watanabe A, Iwayama-Shigeno Y, Yoshikawa T. Evidence of association between gamma-aminobutyric acid type A receptor genes located on 5q34 and female patients with mood disorders. *Neurosci Lett*. 2003 Sep 25;349(1):9-12.
- Yang Y, Liu P, Guo F, Liu R, Yang Y, Huang C, Shu H, Gong J, Cai M. Genetic G2548A polymorphism of leptin gene and risk of cancer: a meta-analysis of 6860 cases and 7956 controls. *J BUON*. 2014 Oct-Dec;19(4):1096-104.
- Yiang SD, He M, Qian YP, Wang DX, Zhang Y, Li F, Tian HJ, Xin RE, Tang GM, Wu XD. [Genome-wide search for linkage to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) on the X chromosome]. *Yi Chuan*. 2006 Jan;28(1):26-30.
- Yiannakouris N, Yannakoulia M, Melistas L, Chan JL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Sep;86(9):4434-9.
- Young, E.A., Coryell, W. Suicide and the hypothalamic– pituitary–adrenal axis. *Lancet* 2005; 366, 959–961.
- Young G, Conquer J. Omega-3 fatty acids and neuropsychiatric disorders. *Reprod Nutr Dev*. 2005 Jan-Feb;45(1):1-28.
- Yoshino M, Watanabe Y, Harada N, Abe K. De novo interstitial deletion of 1p (pter----p34.1::p32.3----qter) *J Med Genet*. 1991;28:539–40.
- Yu, Z et al. Genetic polymorphisms in adipokine genes and the risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity*, 2012; 20, 2:396–406.
- Zatti C, Rosa V, Barros A, Valdivia L, Calegaro VC, Freitas LH, Ceresér KMM, Rocha NSD, Bastos AG, Schuch FB. Childhood trauma and suicide attempt: A

- meta-analysis of longitudinal studies from the last decade. *Psychiatry Res.* 2017 Oct;256:353-358. doi: 10.1016/j.psychres.2017.06.082. Epub 2017 Jun 29.
- Zhang J, McKeown RE, Hussey JR, Thompson SJ, Woods JR, Ainsworth BE. Low HDL cholesterol is associated with suicide attempt among young healthy women: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Affect Disord* 2005;89:25-33.
  - Zhang L, Rasenick MM. 2010. Chronic treatment with escitalopram but not R-citalopram translocates Gs $\alpha$  from lipid raft domains and potentiates adenylyl cyclase: a 5-hydroxytryptamine transporter-independent action of this antidepressant compound. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 332:977–84
  - Zhang R, Lu S, Meng L, Min Z, Tian J, Valenzuela RK, Guo T, Tian L, Zhao W, Ma J. Genetic evidence for the association between the early growth response 3 (EGR3) gene and schizophrenia. *PLoS One.* 2012;7(1):e30237. doi: 10.1371/journal.pone.0030237.
  - Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994 Dec 1; 372(6505):425-32.
  - Zhou M, Wang M, Wang X, Liu K, Wan Y, Li M, Liu L, Zhang C. Abnormal Expression of MicroRNAs Induced by Chronic Unpredictable Mild Stress in Rat Hippocampal Tissues. *Mol Neurobiol.* 2017 Jan 12.
  - Zisook S, Rush AJ, Lesser I, Wisniewski SR, Trivedi M, Husain MM, et al. Preadult onset vs. adult onset of major depressive disorder: A replication study. *Acta Psychiatr Scand.* 2007; 115:196–205.
  - Zubenko GS, Maher BS, Hughes HB, 3rd, Zubenko WN, Scott Stiffler J, Marazita ML. Genome-wide linkage survey for genetic loci that affect the risk of suicide attempts in families with recurrent, early-onset, major depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2004;129B:47–54.